

# ARCHIV

für

## Mikroskopische Anatomie

### I. Abteilung

für vergleichende und experimentelle  
Histologie und Entwicklungsgeschichte

### II. Abteilung

für Zeugungs- und Vererbungslehre

herausgegeben

von

**O. Hertwig** und **W. Waldeyer**  
in Berlin

---

Siebenundsiebzigster Band

Mit 34 Tafeln und 112 Textfiguren.

---

BONN

Verlag von Friedrich Cohen

1911



2

# Inhalt.

## Abteilung I.

### Erstes Heft. Ausgegeben am 12. Mai 1911.

Seite

- Über Regeneration und Transplantation des Pankreas von Amphibien.  
Von H. Fischer. (Aus dem biologischen Laboratorium der  
Universität Bonn.) Hierzu Tafel I und 2 Textfiguren . . . . . 1
- Beiträge zum Studium des Zentralnervensystems der Wirbeltiere. 1. Ein  
Faserzug am Boden des Recessus praeropticus (Tractus praeropticus)  
bei den Amphibien. Von Dr. med. Paul Röthig. (Aus dem  
Anatomischen Institut der Universität Berlin.) Hierzu Tafel II 48
- Zur Entwicklung des Musculus stapedius und des Stapes. Von Prof.  
Rud. Eschweiler in Bonn. (Aus dem biologischen Laboratorium  
der Universität Bonn.) Hierzu Tafel III . . . . . 52
- Über eine feine Struktureigentümlichkeit der Epithelzellen der Gallen-  
blase. Von Dr. G. D'Agata, Ehren-Assistenten am Institut  
für allgemeine Pathologie und Histologie zu Pavia. (Vorstand  
Prof. C. Golgi.) Hierzu 2 Textfiguren . . . . . 78
- Der Einfluss der Spermatozoiden auf die Blastula II. Von J. H. F. Kohl-  
brugge. Hierzu 2 Textfiguren . . . . . 82

### Zweites Heft. Ausgegeben am 30. Juni 1911.

- Über die Entstehung des melanotischen Pigmentes im Auge der Wirbel-  
tierembryonen und in Chorioidealsarkomen. Von Dr. Aurel v.  
Szily. (Aus der Universitäts-Augenklinik in Freiburg i. Br.  
Direktor: Geh. Prof. Dr. Th. Axenfeld.) Hierzu Tafel IV—VII 87

### Drittes Heft. Ausgegeben am 30. August 1911.

- Beiträge zur Kenntnis des Baues und der Funktion der Lamellen-  
körperchen. Von Prof. Siegmund v. Schumacher. (Histo-  
logisches und embryologisches Institut der k. u. k. tierärztlichen  
Hochschule in Wien.) Hierzu Tafel VIII und 4 Textfiguren . . 157
- Studien über den Bau und das Wachstum der Nervenzellen. Von  
M. Mühlmann. (Aus der Prosektur des Krankenhauses  
Balachany [Baku].) Hierzu Tafel IX . . . . . 194
- Zur Frage über den Bau des Plexus chorioideus. Von W. Hworostuchin.  
(Aus dem anatomisch-histologischen Laboratorium der Universität  
St. Petersburg.) Hierzu Tafel X . . . . . 232
- Betrachtungen über den tatsächlichen Bau und die künstlich hervor-  
gerufenen Deformationen der markhaltigen Nervenfasern. Von  
J. Nageotte. Hierzu Tafel XI und 4 Textfiguren . . . . . 245
- Die Entwicklung und Bedeutung der Zonulafasern, nach Untersuchungen  
am Hühnchen. Von M. v. Lenhossék, Budapest. Hierzu Tafel XII 280
- Beiträge zur Biologie der Zelle (Mitochondrien, Chromidien, Golgisches  
Binnennetz in den Samenzellen). Von Dr. A. Perroncito, Pavia.  
(Roma, 1910. Reale Accademia dei Lincei.) Hierzu 6 Textfiguren 311

### Viertes Heft. Ausgegeben am 21. Oktober 1911:

- Über das Vorkommen von Fett und fettähnlichen Substanzen im Thymus-  
parenchym. Von Ruben Holmström. (Aus dem Anatomischen  
Institut in Upsala.) Hierzu Tafel XIII . . . . . 323
- Über feinere Strukturen und die Anordnung des Glykogens im Magen  
und Darmkanal. Von Prof. Dr. Julius Arnold in Heidelberg.  
Hierzu Tafel XIV . . . . . 346

# IV

	Seite
Über Genesis und Morphologie der roten Blutkörperchen der Vögel. Von Dr. Wilhelm Venzlaff (Aus dem Zoologischen Institut der Universität zu Berlin.) Hierzu Tafel XV und 3 Textfiguren	377
Über die peripherische Schicht von Nervenzellen und Nervenfasern im Rückenmark höherer Wirbeltiere. Von Anton Nemiloff, Assistenten am anatomisch-histologischen Institut der Universität St. Petersburg. Hierzu Tafel XVI und XVII und 3 Textfiguren	433
Gesammelte Studien an den roten Blutkörperchen der Amphibien. Von Friedrich Meves in Kiel. Hierzu Tafel XVIII—XX und 52 Textfiguren	465
Über die Entstehung der Paneth'schen Zellen. Von Harry Kull. (Aus dem Institut für vergleichende Anatomie der K. Universität Jurjew, Dorpat. Direktor Prof. Dr. P. A. Poljakoff.) Hierzu Tafel XXI und 5 Textfiguren	541

## Abteilung II.

### Erstes Heft. Ausgegeben am 12. Mai 1911.

Die Radiumkrankheit tierischer Keimzellen. Ein Beitrag zur experimen- tellen Zeugungs- und Vererbungslehre. Von Oscar Hertwig. (Aus dem anatomisch-biologischen Institut zu Berlin.) Erster Teil. Hierzu Tafel I—IV und 21 Textfiguren	1
---	---

### Zweites Heft. Ausgegeben am 30. Juni 1911.

Die Radiumkrankheit tierischer Keimzellen. Ein Beitrag zur experimen- tellen Zeugungs- und Vererbungslehre. Von Oscar Hertwig. (Aus dem anatomisch-biologischen Institut zu Berlin.) Fort- setzung. Hierzu Tafel V und VI und 2 Textfiguren	97
Radiumbestrahlung unbefruchteter Froscheier und ihre Entwicklung nach Befruchtung mit normalem Samen. Von Günther Hertwig. (Aus dem anatomisch-biologischen Institut zu Berlin.) Hierzu Tafel VII—IX und 3 Textfiguren	165
Mischlingsstudien V: Vorsamenbildung bei Mischlingen. Von Heinrich Poll. (Aus dem anatomisch-biologischen Institut der Universität Berlin.) Hierzu Tafel X und 3 Textfiguren	210
Über die physiologische Rolle der accessorischen Geschlechtsdrüsen der Säugetiere an der Hand der Beobachtungen der Biologie der Spermatozoen. Von Elias Iwanow. (Aus der physiologischen Abteilung des Laboratoriums der Veterin.-Verwaltung in Peters- burg. Vortrag, gelesen auf dem Physiologischen Kongress in Wien)	240
Literarisch-kritische Rundschau. The Sex Chromosomes. By Edmund B. Wilson	249

### Drittes Heft. Ausgegeben am 30. August 1911.

Chromosomenlängen bei Salamandra, nebst Bemerkungen zur Individualitäts- theorie der Chromosomen. Von Friedr. Meves in Kiel. Hierzu Tafel XI und XII	273
Durch Radiumbestrahlung hervorgerufene Veränderungen in den Kern- teilungsfiguren der Eier von Ascaris megalocephala. Von Paula Hertwig. (Aus dem anatomisch-biologischen Institut zu Berlin.) Hierzu Tafel XIII	301
Literarisch-kritische Rundschau. Bücher-Besprechungen von R. Krause, O. Hertwig, H. Poll	313

# ARCHIV

für

## Mikroskopische Anatomie

### I. Abteilung

für vergleichende und experimentelle  
Histologie und Entwicklungsgeschichte

### II. Abteilung

für Zeugungs- und Vererbungslehre

herausgegeben

von

**O. Hertwig** und **W. Waldeyer**  
in Berlin

---

Siebenundsiebzigster Band

I. Abteilung

Mit 21 Tafeln und 83 Textfiguren.

---

BONN

Verlag von Friedrich Cohen

1911

# THE HISTORY OF THE CITY OF BOSTON

FROM THE FIRST SETTLEMENT  
TO THE PRESENT TIME

BY

JOSEPH NEASE, ESQ.

OF THE

BAR AT BOSTON

IN TWO VOLUMES

VOL. I.

# Inhalt.

## Abteilung I.

### Erstes Heft. Ausgegeben am 12. Mai 1911.

Seite

- Über Regeneration und Transplantation des Pankreas von Amphibien.  
Von H. Fischer. (Aus dem biologischen Laboratorium der  
Universität Bonn.) Hierzu Tafel I und 2 Textfiguren . . . . . 1
- Beiträge zum Studium des Zentralnervensystems der Wirbeltiere. 1. Ein  
Faserzug am Boden des Recessus praeopticus (Tractus praeopticus)  
bei den Amphibien. Von Dr. med. Paul Röthig. (Aus dem  
Anatomischen Institut der Universität Berlin.) Hierzu Tafel II 48
- Zur Entwicklung des Musculus stapedius und des Stapes. Von Prof.  
Rud. Eschweiler in Bonn. (Aus dem biologischen Laboratorium  
der Universität Bonn.) Hierzu Tafel III . . . . . 52
- Über eine feine Struktureigentümlichkeit der Epithelzellen der Gallen-  
blase. Von Dr. G. D'Agata, Ehren-Assistenten am Institut  
für allgemeine Pathologie und Histologie zu Pavia. (Vorstand  
Prof. C. Golgi.) Hierzu 2 Textfiguren . . . . . 78
- Der Einfluss der Spermatozoiden auf die Blastula II. Von J. H. F. Kohl-  
brugge. Hierzu 2 Textfiguren . . . . . 82

### Zweites Heft. Ausgegeben am 30. Juni 1911.

- Über die Entstehung des melanotischen Pigmentes im Auge der Wirbel-  
tierembryonen und in Chorioidealsarkomen. Von Dr. Aurel v.  
Szily. (Aus der Universitäts-Augenklinik in Freiburg i. Br.  
Direktor: Geh. Prof. Dr. Th. Axenfeld.) Hierzu Tafel IV—VII 87

### Drittes Heft. Ausgegeben am 30. August 1911.

- Beiträge zur Kenntnis des Baues und der Funktion der Lamellen-  
körperchen. Von Prof. Siegmund v. Schumacher. (Histo-  
logisches und embryologisches Institut der k. u. k. tierärztlichen  
Hochschule in Wien.) Hierzu Tafel VIII und 4 Textfiguren . . 157
- Studien über den Bau und das Wachstum der Nervenzellen. Von  
M. Mühlmann. (Aus der Prosektur des Krankenhauses  
Balachany [Baku].) Hierzu Tafel IX . . . . . 194
- Zur Frage über den Bau des Plexus chorioideus. Von W. Hworostuchin.  
(Aus dem anatomisch-histologischen Laboratorium der Universität  
St. Petersburg.) Hierzu Tafel X . . . . . 232
- Betrachtungen über den tatsächlichen Bau und die künstlich hervor-  
gerufenen Deformationen der markhaltigen Nervenfaser. Von  
J. Nageotte. Hierzu Tafel XI und 4 Textfiguren . . . . . 245
- Die Entwicklung und Bedeutung der Zonulafasern, nach Untersuchungen  
am Hühnchen. Von M. v. Lenhossék, Budapest. Hierzu Tafel XII 280
- Beiträge zur Biologie der Zelle (Mitochondrien, Chromidien, Golgisches  
Binnennetz in den Samenzellen). Von Dr. A. Perroneito, Pavia.  
(Roma, 1910, Reale Accademia dei Lincei.) Hierzu 6 Textfiguren 311

**Viertes Heft.** Ausgegeben am 21. Oktober 1911.

Über das Vorkommen von Fett und fettähnlichen Substanzen im Thymusparenchym. Von Ruben Holmström. (Aus dem Anatomischen Institut in Upsala.) Hierzu Tafel XIII . . . . .	323
Über feinere Strukturen und die Anordnung des Glykogens im Magen und Darmkanal. Von Prof. Dr. Julius Arnold in Heidelberg. Hierzu Tafel XIV . . . . .	346
Über Genesis und Morphologie der roten Blutkörperchen der Vögel. Von Dr. Wilhelm Venzlaff. (Aus dem Zoologischen Institut der Universität zu Berlin.) Hierzu Tafel XV und 3 Textfiguren . . . . .	377
Über die periphere Schicht von Nervenzellen und Nervenfasern im Rückenmark höherer Wirbeltiere. Von Anton Nemiloff, Assistenten am anatomisch-histologischen Institut der Universität St. Petersburg. Hierzu Tafel XVI und XVII und 3 Textfiguren . . . . .	433
Gesammelte Studien an den roten Blutkörperchen der Amphibien. Von Friedrich Meves in Kiel. Hierzu Tafel XVIII—XX und 52 Textfiguren . . . . .	465
Über die Entstehung der Paneth'schen Zellen. Von Harry Kull. (Aus dem Institut für vergleichende Anatomie der K. Universität Jurjew, Dorpat. Direktor Prof. Dr. P. A. Poljakoff.) Hierzu Tafel XXI und 5 Textfiguren . . . . .	541

## Über Regeneration und Transplantation des Pankreas von Amphibien.

Von  
**H. Fischer.**

Hierzu Tafel I und 2 Textfiguren.

Die im folgenden geschilderten Versuche wurden zugleich mit einer Reihe anderer, die dem Studium der Langerhansschen Inseln des Pankreas dienten, ausgeführt. Bezüglich der Frage nach der Regeneration und Transplantation des Pankreasgewebes, ganz abgesehen von ihrem Wert für die Frage nach dem Wesen der Langerhansschen Inseln, ergaben sich manche Abweichungen von den bisher veröffentlichten Versuchen dieser Art und manches Neue. Ich habe mich daher entschlossen, diese Ergebnisse ausführlicher und getrennt von dem übrigen Teil der Untersuchung zu besprechen. Inwiefern die Versuche für die Frage nach dem Wesen der Langerhansschen Inseln zu verwerten sind, soll in einer weiteren Veröffentlichung zusammen mit den übrigen von mir zum Studium des Wesens der Langerhansschen Inseln angestellten Experimenten erörtert werden.

### I. Regeneration.

Die Regenerationskraft drüsiger Organe ist wohl in erster Linie an der Leber und der Niere studiert worden; dann auch an der Schilddrüse, der Mamma, den Speicheldrüsen, an Hoden und Ovarien. Am Pankreas sind nur ganz vereinzelt derartige Versuche vorgenommen worden.

Für den Ersatz des verlorengegangenen Gewebes kommen nach der heutigen Auffassung von der Spezifität der Gewebe nur Zellen derselben Art wie die verlorenen, oder ganz nahe verwandte Zellen in Betracht. Als solche sieht man bei drüsigen Organen die Epithelien der Ausführungsgänge an, und zwar geht nach fast allgemeiner Auffassung die Regeneration der drüsigen Organe mit einer einzigen Ausnahme von den Ausführungsgangsepithelien aus. Diese Ausnahme macht die Schilddrüse, die ja keine Aus-



führungsgänge besitzt, trotzdem aber gut regeneriert. Die Parenchymzellen kommen nach den meisten Autoren bei den Drüsen mit Ausführungsgängen über einige Mitosen nicht hinweg. Eine derartige, von den Ausführungsgängen ausgehende Regeneration ist in den meisten Fällen quantitativ sehr ergiebig, qualitativ aber nicht zufriedenstellend. Es wird zwar der entstandene Defekt von der Wucherung mehr oder weniger ausgefüllt, aber die neugebildeten Epithelien sind unfähig zur Funktion; sie treten meist zu den sprossenden Gefässen und dem Interstitium nicht in dieselben Beziehungen wie in der Norm und deshalb gewinnen sie nach Ribbert<sup>1)</sup> die typische Anordnung und die funktionelle Struktur nicht wieder.

Diese heute vorherrschende Ansicht von der Regeneration drüsiger Organe ist jedoch keineswegs als erwiesen anzusehen. Die Resultate der einzelnen Forscher stimmen sowohl in bezug auf die Stärke der Regeneration und ihre Qualität, als auch in bezug auf den Anteil der einzelnen, für die Regeneration in betracht kommenden Elemente durchaus nicht überein. Was die Stärke der Regeneration anbelangt, so muss man meiner Meinung nach einen Unterschied machen zwischen Drüsen, die in der Einzahl, und solchen, die in der Mehrzahl vorhanden sind, da bei letzteren der bei der einen Drüse gesetzte Defekt viel eher durch kompensatorische Hypertrophie der anderen ersetzt werden kann. Ferner wird die funktionelle Inanspruchnahme des betreffenden Organs von Bedeutung sein. Grosse Widersprüche bestehen heute noch bezüglich der Regeneration der Leber. Ribbert<sup>2)</sup> sieht dieselbe von den Gallengängen ausgehen; die von diesen aussprossenden Epithelien verwandeln sich nicht in Leberzellen. Eine Regeneration des Lebergewebes findet also überhaupt nicht statt. Marchand<sup>2)</sup> andererseits beschreibt eine Umwandlung der Gallengänge zu Lebergewebe. Pearce<sup>3)</sup> beobachtete 4—7 Tage post operationem, nachdem an der Operationsstelle die Nekrotisierungen durch ein junges Bindegewebe ersetzt waren, dass dieses Bindegewebe durch neugebildete Leber-

<sup>1)</sup> Referat von Barfurth in: Merkel und Bonnets Ergebnissen 1904.

<sup>2)</sup> Ribbert. Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und path. Anatomie, 3. Auflage, 1908.

<sup>3)</sup> Pearce, R. M. Regenerative changes in the liver. A study of experimental lesions in the dog. Journal of Med. - Research, Bd. XV, 1906.

zellen verdrängt wurde und nur Bindegewebsstränge übrigblieben. Bei kleinen Nekrotisierungen beobachtete er sogar das Hineinwuchern von Leberzellen, ohne dass die nekrotischen Stellen vorher durch junges Bindegewebe organisiert waren. Die Leberzellen vermögen sich nach Pearce durch indirekte Teilung zu vermehren. Auch beschreibt er in Übereinstimmung mit Marchand die Bildung von Leberzellen aus gewucherten Gallengängen. Hayami<sup>1)</sup> sucht bei den widersprechenden Ansichten von Ribbert und Marchand so zu vermitteln, dass er annimmt, die gewucherten Gallengänge verbänden sich sekundär mit den präexistierenden Leberzellen. Die Frage, von welchen Elementen die Neubildung bei der Leber ausgeht, kann zurzeit nach dem oben Gesagten noch nicht endgültig entschieden werden; jedenfalls kann sie heute nicht in dem Sinne beantwortet werden, dass bei der Leber die Regeneration allein von den Gallengängen ausgehe.

Dann sind von Podwyssozki<sup>2)</sup>, Ribbert<sup>3)</sup> und in letzter Zeit von Carraro<sup>4)</sup> Regenerationsversuche an Speicheldrüsen angestellt worden, die ja nach ihrem Bau dem Pankreas bedeutend näher stehen. Podwyssozki fand nach schweren Verletzungen der Speicheldrüsen Mitosen in den Parenchymzellen in grosser Ausdehnung um die Wunde herum, einige Male auch an entfernten Stellen. Meist liegen die Mitosen in der Umgebung der stark erweiterten Arteriolen, welche von zahlreichen ausgewanderten Blutkörperchen umschlossen sind. Die eigentliche Regeneration geht aus von den Ausführungsgängen, indem diese Ausstülpungen in das Gewebe hineintreiben. Ein Teil der neugebildeten Elemente verfällt der regressiven Metamorphose, ein anderer wandelt sich in Drüsenalveolen um. Ribbert fand bei seinen Untersuchungen, die sich bis auf höchstens drei Wochen erstreckten, den Defekt meist von Bindegewebe ausgefüllt, worin Alveolen gelagert waren, die von den Ausführungsgängen ausgingen. Carraro

<sup>1)</sup> Hayami, T. Über Aleuronathepatitis. Ein Beitrag zur Regenerationsfrage des Lebergewebes und zur Erklärung der sogenannten „Übergangsbilder“. Beiträge zur path. Anat. u. allgem. Pathologie, 1906, Bd. 36.

<sup>2)</sup> Podwyssozki. Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe. Beiträge z. path. Anat. u. Physiologie, 1888, Band 2.

<sup>3)</sup> Citiert nach Carraro. Siehe 3.

<sup>4)</sup> Carraro, A. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, 1909, Bd. 3.

verfolgte die Regeneration der Speicheldrüsen bis zu 120 Tagen. Er exstirpierte etwa zwei Drittel einer Submaxillaris. In den frühesten Stadien findet er an der Oberfläche ein Blutgerinsel, bald in grösseren, bald in kleineren Mengen. Dieses Blutgerinsel wird in vorgerückteren Stadien resorbiert. Dann ist bereits ein Farbenunterschied zwischen altem und neuem Gewebe zu sehen, der sich aber bald verliert. Die Regeneration schreitet weiter fort, was sich aus der Vergrößerung des Gesamtvolumens der Drüse ergibt. Im weiteren Verlauf ändern sich die Verhältnisse. Die Drüse sowohl als das Regenerat verfallen der Atrophie. Nach 120 Tagen ist von der ganzen Drüse nichts mehr übrig, ausser einem etwa maiskorngrossen, derben, weisslichen und mit roten Punkten besetzten Körper. Der mikroskopische Befund im Beginn der Regeneration ist folgender: In das Blutgerinsel dringt junges Bindegewebe ein. Ein Teil des alten Gewebes an der Schnittlinie verfällt der Nekrose. Das übrig gebliebene Gewebe wuchert lebhaft; es finden sich Mitosen in den Parenchymzellen und den Ausführungsgängen. Nach fünf Tagen sind Epithelzapfen im Bindegewebe zu sehen; diese sind aus den kleinsten, zunächst liegenden Ausführungsgängen entstanden, mit denen sie an einigen Stellen zusammenhängen. Die Epithelzapfen wandeln sich in Drüsenschläuche um.

Regenerationsversuche am tierischen Pankreas sind angestellt worden von Martinotti<sup>1)</sup>, Cipollina<sup>2)</sup>, Kyrle<sup>3)</sup> und Carraro<sup>4)</sup>.

Martinotti wies nach, dass eine Wiedererzeugung des weggenommenen Pankreasgewebes durch Bildung neuer Drüsenzellen an dem Amputationsstumpf möglich ist. „Ja, ich habe die Tatsache sichergestellt,“ sagt Martinotti, „dass man nach Abtragung fast des ganzen Pankreas, so dass nur wenige Drüsenläppchen an den Wänden des Gallenganges oder des Duodenums

<sup>1)</sup> Martinotti. Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, 1888, No. 7. (Nach einem Ref. im Centralblatt für Path., 1890.)

<sup>2)</sup> Cipollina. Experimentaluntersuchungen über die partielle Regeneration des Pankreas. Riforma med. 1899. (Nach einem Referat im Centralblatt für Path. 1899.)

<sup>3)</sup> Kyrle. Dieses Arch., Bd. 72.

<sup>4)</sup> Carraro, A. Sulla rigenerazione del pancreas. Lo Sperimentale 1909, H. 6. (Nach Ref. im Centralblatt für Path. 1910.)

zurückbleiben, nach dem Verlauf einer gewissen Zeit ein mässig grosses Stück Pankreas da finden kann, wo anscheinend das ganze Organ entfernt worden war". Cipollina schliesst aus seinen Untersuchungen über die Regeneration des Pankreas:

1. Infolge teilweiser Exstirpation des Pankreas konnte ich niemals echte, wirkliche Regeneration des weggenommenen Drüsengewebes beobachten.
2. Nur in einigen Fällen bemerkte ich einen Versuch zur Sprossung von seiten der Zellen des noch vorhandenen Parenchyms.
3. In der Mehrzahl der Fälle wurde die Zusammenhangstrennung eingenommen durch Bindegewebe, das entweder vom Netz oder von dem eigenen Bindegewebe der Drüsen ausging und zwar in jungen Befunden das Aussehen von embryonalem Bindegewebe hatte, in älteren dagegen sich in fibröses Gewebe umwandelte.

Kyrle findet, dass das Pankreas sehr grosse regenerative Kraft besitzt. Der Hauptanteil bei der Regeneration fällt den Ausführungsgängen zu. Von ihnen aus bilden sich Sprossen, die in eine junge Bindegewebsgrundlage hineinwuchern. Die Zellen dieser Sprossen wandeln sich allmählich zu zymogenhaltigen Zellen um. Auch sollen die Ausführungsgänge imstande sein, Langerhanssche Inseln bilden zu können.

Ich habe meine Regenerationsversuche hauptsächlich an *Rana fusca* ausgeführt. Ausserdem wurden noch einige Tritonen dazu benutzt. Operiert wurde in der Weise, dass ich dem Tiere auf der linken Seite die Bauchhöhle eröffnete. Dann wurde mit einem Haken der Magen und die Duodenalschlinge vor die Wunde gezogen. Mit einer Schere wurde der nach dem Magen zu in der Duodenalschlinge liegende Teil des Pankreas vom Darm losgetrennt, ungefähr bis zur Einmündung des Ductus pancreaticus und choledochus in den Darm. Von hier aus wurde nach der Leber zu parallel dem Ductus pancreaticus geschnitten. Es wurde auf diese Weise etwa ein Drittel bis die Hälfte des Pankreas entfernt. Die Blutung aus den Pankreasgefässen kam meist rasch zum Stillstand, da das Blut an der Luft sehr schnell gerinnt und die Schnittfläche mit einer Schicht geronnenen Blutes überzieht. Nach Stehen der Blutung wurden die Eingeweide in die Bauchhöhle reponiert und die Muskelwunde zusammen mit dem Peritoneum, ebenso darauf die Hautwunde geschlossen. Nach Heilung der Hautwunde wurden die Tiere wieder ins Aquarium zurückgebracht.

Bei den Tieren, die in den ersten Tagen p. o. getötet wurden, war an der Stelle der Operation am Pankreas weiter nichts zu sehen, als dass diese Stelle mit Blutgerinnsel bedeckt war. Später verschwand dasselbe und etwa 12 Tage p. o. konnte ich, wie Carraro bei der Regeneration der Submaxillaris, einen Farbunterschied an dem Gewebe der Operationsstelle bemerken. Das Pankreasgewebe bildete an der Excisionsstelle einen scharfen Rand, der hell und durchscheinend war. Das anstossende Pankreasgewebe sah milchig aus und war undurchsichtig. Ich will hier schon vorwegnehmen, dass es sich an diesem Rand um Neubildung von Pankreasgewebe handelt. Bei späteren Stadien vergrösserte sich diese Schicht entsprechend; doch wurde der scharfe Farbunterschied zwischen alt und neu bald verwischt, da das Regenerat bei längerem Bestand allmählich die Farbe des alten Pankreasgewebes annahm. Ich habe die Regeneration bis zu 76 Tagen verfolgt. Es hatte sich in dieser Zeit ein grosses Regenerat gebildet, das von dem unteren, darmwärts gelegenen Schnittrande ausgegangen und nach dem Darm zu gewachsen war. Es hatte den Darm an seiner Rückseite überlagert und sich auch nach dem Magen zu ausgebreitet. In dem distalen Zipfel der Neubildung war noch Wachstum vorhanden. In einem anderen Falle war ein Zipfel des Fettkörpers mit der Schnittfläche verwachsen. Zu beiden Seiten der Verwachsungsstelle war ein Zipfel regenerierten Pankreasgewebes, der caudalwärts verlief.

Ich will bei Schilderung des Verlaufes der Regeneration nicht alle Stadien, die ich untersuchte, vorführen, sondern nur die typischen herausgreifen. Das jüngste Stadium, das ich untersuchte, war 18 Stunden p. o. alt.

1. *Rana fusca* ♂, in gutem Ernährungszustand, operiert am 1. Februar 1910. Der Magen war bei der Operation leer, ebenso der Darm. Es wurde in obengeschildelter Weise ein Stück Pankreas excidiert. Am 2. Februar wurde das Tier getötet. Das Tier ist bis dahin nicht gefüttert worden. Die untere Magenwand ist mit dem Duodenum verklebt. Magen und Duodenum sind mit Blutgerinnsel bedeckt. Es werden Magen, Duodenum und Pankreas in toto herausgenommen und in die Fixierungsflüssigkeit gebracht. Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass über der Schnittfläche eine dünne Schicht geronnenen Blutes sich hinzog. Zwischen ihr und dem angeschnittenen

Pankreasteil liegen in einer grauen, losen Gerinnungsmasse rote Blutkörperchen. An verschiedenen Stellen finden sich haufenweise angeordnet zellige Infiltrate, in denen auch vereinzelt rote Blutkörperchen zu sehen sind. Über den obersten erhaltenen Zellreihen des angeschnittenen Pankreasstückes ist ein körniger Detritus zu sehen; derselbe ist wahrscheinlich das Zerfallsprodukt der angeschnittenen Zellen. Auch an den dem Schnitttrande benachbart gelegenen Pankreaszellen machen sich die Zeichen des Zerfalls bemerkbar. Die Konturen der Zellen sind nicht scharf, der Kern hebt sich vom Protoplasma nicht so scharf ab wie sonst; das ganze macht einen verwaschenen Eindruck. Hier und da treten im Protoplasma der Parenchymzellen vereinzelte Körnchen auf, die sich mit Flemmingscher Flüssigkeit schwärzen. In anderen Zellen findet man kleine, gruppenweise zusammenliegende Körnchen, die sich mit Safranin intensiv gefärbt haben. Der Kern fehlt in diesen Zellen. Es sind dies durch Chromatolyse entstandene Zerfallsprodukte des Kerns. In dem übrigen Pankreasteil macht sich noch keinerlei Reaktion auf den Eingriff geltend. Eine Demarkation des zugrunde gehenden von dem erhalten bleibenden Gewebe ist noch nicht zu sehen. Weder am Parenchym, noch an den Ausführungsgängen oder Inseln habe ich in diesem Stadium Zeichen der Zellvermehrung wahrnehmen können. Es ist also zu dieser Zeit lediglich die Wirkung des Eingriffs auf den der Schnittfläche zunächst liegenden Pankreasteil zu sehen; Die der Schnittlinie zunächst gelegenen Elemente gehen zugrunde.

2. *Rana fusca* ♂. Operiert am 12. Februar 1910. 53 Stunden p. o. wurde das Tier getötet. Es sind Verwachsungen zwischen Magen und Duodenum vorhanden. Ein Leberzipfel ist mit dem Duodenum verklebt. Magen, Duodenum, ein Teil der Leber und das Pankreas werden in toto herausgenommen und fixiert. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich an der Schnittlinie eine dünne Lage von Leukocyten unterhalb der roten Blutkörperchen, die auch hier noch die Schnittlinie bedecken. Von hier dringen sie schon vereinzelt zwischen die Alveolen vor. Diejenigen Alveolen, die bei Operation den grössten Teil ihrer Zellen eingebüsst haben, lockern sich bereits in toto aus dem übrigen Drüsengewebe. Gleichzeitig treten in den Zellen dieser angeschnittenen Schläuche Degenerationerscheinungen auf in Form der Chromatolyse und der fettigen Degeneration. In dem bei



der Operation zurückgelassenen Pankreasstück macht sich eine Erweiterung der Kapillaren bemerkbar. Wie weit von der Schnittlinie entfernt das Pankreasgewebe zugrunde gehen wird, ist noch nicht zu sehen. Eine Demarkation ist noch nicht eingetreten. Mitosen sind noch nicht zu sehen; ebensowenig Sprossungen von seiten der Ausführungsgänge. In den Langerhansschen Inseln finden sich keine Besonderheiten. Es ist hier also ein wesentlicher Fortschritt gegenüber dem Stadium von 18 Stunden nicht zu sehen.

3. *Rana fusca* ♂. Abgemagert. Operiert am 12. Februar 1910, getötet am 16. Februar 1910. Verwachsungen sind nicht vorhanden. Magen, Duodenum und Pankreas werden in toto herauspräpariert und fixiert. Magen und Dickdarm sind stark gefüllt, ebenso die Gallenblase. Das Tier war 2 Tage vor der Tötung gefüttert worden. Mikroskopisch ist deutlich die Demarkationslinie zwischen dem zugrunde gehenden und erhaltenbleibenden Gewebe zu sehen. Es geht in diesem Falle ein keilförmiges Stück mit der Basis an der Schnittlinie zugrunde. Man bekommt hier den Eindruck, dass die Form und die Grösse des zugrunde gehenden Abschnittes bestimmt wird durch die Läsion der Gefässe bei der Operation: Die von der Blutversorgung abgeschlossenen oder in ihrer Ernährung geschädigten Bezirke verfallen dem Untergang. In dem zugrunde gehenden Abschnitt sind die bekannten Degenerationserscheinungen zu sehen. Es tritt bereits spärliches junges Bindegewebe im Degenerat auf. Die Ausführungsgänge innerhalb dieses Bezirkes gehen mit zugrunde. Ebenso treten regressive Veränderungen an den Gefässwänden innerhalb des untergehenden Bezirkes auf. Die Form der Schläuche ist kaum noch zu erkennen. Stellenweise hat sich in die zugrunde gehenden Massen Blut ergossen. In der Nähe der Demarkationslinie sind im Parenchym einzelne Mitosen und Vorbereitungen zu solchen zu sehen.

4. *Rana fusca* ♀, operiert am 20. Oktober 1909, getötet am 27. Oktober 1909. Das Pankreas wird mit einem Stück Magen und Darm herauspräpariert und fixiert. Verwachsungen waren nicht vorhanden. Mikroskopisch zeigt sich wieder sehr deutliche Demarkation des toten vom lebenden Gewebe; sie ist aber makroskopisch nicht zu sehen. In der Demarkationslinie sind zahlreiche Leukocyten zu finden; ebenso im Degenerat. Die

Degenerationserscheinungen sind hier noch ausgesprochener als im vorigen Stadium. Die noch vorhandenen Kerne schrumpfen, nehmen die verschiedensten Formen an, zerfallen. Zellgrenzen sind nicht mehr zu sehen. Um die zerfallenden Kerne herum liegt eine von Fetttropfen durchsetzte homogene Masse; die schrumpfenden Kerne rücken zusammen, der ganze, zugrunde gehende Komplex wird kleiner. Der Detritus wird zum Teil von Fresszellen aufgenommen und weggeschafft. Man sieht zahlreiche, mit Detritusmassen beladene freie Zellen; auch die jungen Bindegewebszellen beteiligen sich an dieser Phagocytose. Auf der anderen Seite der Demarkationslinie, im gesunden Gewebe, sind die Kapillaren stark erweitert, die Zellkerne der Parenchymzellen zum Teil vergrößert, chromatinreich; sie färben sich intensiv mit Safranin. Neben diesen Vorbereitungen zur Teilung sieht man hier auch Mitosen. Auch kann man aus dem sofort in die Augen fallenden Kernreichtum an dieser Stelle auf bereits stattgehabte Teilungen schliessen. Ebenso finden sich in den kleinen Ausführungsgängen, die an dieser Stelle gelegen sind, Mitosen. Von den der Demarkationslinie zunächst liegenden Schläuchen haben sich bereits Knospen in das junge Bindegewebe ausgestülpt, in deren Zellen wiederum Mitosen auftreten. Von den kleinen Ausführungsgängen gehen gleichfalls Sprossungen aus. In den grösseren Ausführungsgängen sind keine Sprossungen und keine Mitosen zu sehen.

5. *Rana fusca* ♂, operiert am 8. Oktober 1909, getötet am 20. Oktober 1909. An der Schnittfläche ist ein scharfer, durchscheinender Rand zu sehen, während das übrige Pankreas milchweiss aussieht. Das Pankreas wird mit einem Stück Darm herausgeschnitten und fixiert. Aus der mikroskopischen Untersuchung ergibt sich, dass hier nicht viel Gewebe an der Schnittlinie zugrunde gegangen ist, da die junge Bindegewebswucherung an der Schnittfläche sehr gering ist. In der Nähe der Schnittlinie am Rand des erhaltenen Pankreasgewebes sind in den Parenchymzellen viele Mitosen zu sehen, oft vier bis sechs in einem Gesichtsfeld. Selbst in den am weitesten nach dem Bindegewebe gelegenen Parenchymzellen sind Mitosen vorhanden. In geringerem Maße treten Teilungen in den Parenchymzellen des weiter entfernten Pankreasgewebes auf. In den Epithelien der Ausführungsgänge sind hier Teilungen oder Zeichen einer stattgehabten Teilung



nicht zu finden; ebensowenig Sprossungen von seiten der Ausführungsgänge.

6. *Rana fusca* ♂, 14 Tage vor der Operation ohne Futter geblieben. Operiert am 8. Oktober 1909; vom 12. Oktober ab wurde das Tier gefüttert. Tötung am 26. Oktober 1909. Es waren ausgedehnte Verwachsungen zwischen Fettkörper, Leber, Pankreas, Magen und Darm eingetreten. Die Gallenblase war stark gefüllt. Der Fettkörper war auf der Mitte des Schnitt- randes festgewachsen. Oberhalb der Verwachsungsstelle war an dem Schnitt- rande ein scharfer neugebildeter Rand zu sehen, unterhalb derselben nach dem Darm zu ein durchscheinender neugebildeter Zipfel an der Schnittfläche. Die mikroskopische Untersuchung bestätigte den makroskopischen Befund. Der durchscheinende Zipfel wurde so geschnitten, dass er in seiner Längsrichtung getroffen wurde. Auf diese Weise war das Regenerat in seiner Wachstumsrichtung zu übersehen und gleichzeitig konnte man den Zusammenhang mit dem alten Gewebe übersehen. Das Regenerat setzt sich kontinuierlich aus den Alveolen des alten Gewebes fort in Form gewundener, anfangs meist solider Sprossen, die ziemlich weit in das junge, sehr zell- reiche Bindegewebe hineinwuchern. In den meisten hat hier bereits die sekundäre Lumenbildung begonnen. An den proximal gelegenen Stellen des Regenerates sind Lumina deutlich zu sehen, während die Schläuche an der distalen Seite meist noch solide sind. In den Parenchymzellen des Regenerates finden sich reich- lich Mitosen. Die Zellen des Regenerates haben im Vergleich mit den Zellen des alten Pankreas ein viel helleres Aussehen; es fehlt noch die Körnelung des Protoplasmas. In den jungen Zellen findet sich oft etwas Fett, doch ist diese Erscheinung nur vorübergehend. Ausführungsgänge sind in der Neubildung nicht zu sehen, ebensowenig Langerhanssche Inseln. Die neu- gebildeten Schläuche sind breiter und liegen noch nicht so eng zusammen wie im alten Pankreasgewebe; die Windungen der Schläuche sind weit, schleifenartig.

7. *Rana fusca* ♂, operiert am 8. Februar 1910, getötet am 7. März 1910. Verwachsungen sind nicht vorhanden. Das Pankreas wird excidiert und fixiert. Das Tier war alle 2 Tage mit weichem Fleisch vom 12. Februar bis zur Tötung gefüttert worden. Bei der Tötung war der Magen stark gefüllt. Die

mikroskopische Untersuchung ergab eine Neubildung von beträchtlicher Grösse. Doch zeigten die meisten neugebildeten Alveolen Stauungserscheinungen. Die Alveolen waren stark dilatiert, die Zellen an die Wand gedrückt. In der Wand der erweiterten Alveolen sind zahlreiche Mitosen zu sehen. Die Erscheinungen sind dieselben, wie man sie nach Unterbindung des Ausführungsganges in den Anfangsstadien zu sehen gewohnt

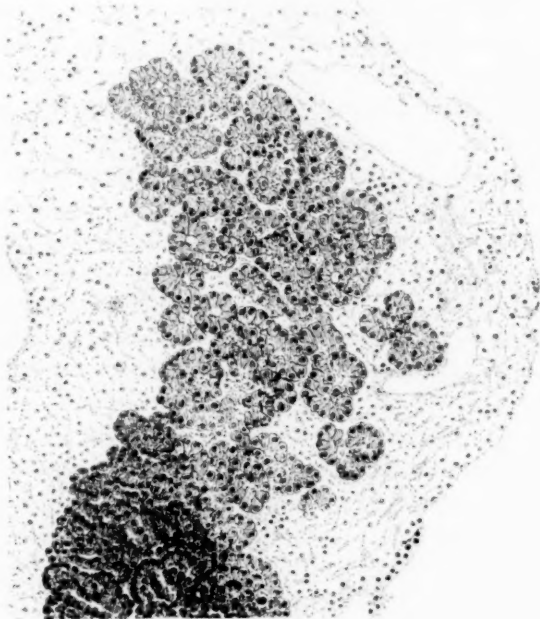


Fig. 1.

Regenerat von 18 Tagen. Es tritt sehr deutlich der Unterschied zwischen altem und neugebildetem Gewebe hervor; das alte ist dunkel, die Schläuche liegen eng zusammen; das neugebildete ist heller, die Schläuche sind weiter. Das neugebildete Gewebe hängt mit dem alten kontinuierlich zusammen. An der Schnittstelle hat sich ein junges, an grossen Bindegewebszellen reiches Gewebe ausgebreitet, in welches das Regenerat hineinragt. Die Umrisse der Figur sind mit dem Abbéschen Zeichenapparat genau gezeichnet, die Einzelheiten der Zellen schematisch eingetragen. Vergrösserung:

Zeiss, Ok. 1, Obj. CC.

ist. Nur hat hier das junge Bindegewebe der Alveolen dem Druck mehr nachgegeben als dies bei Unterbindung beim alten Pankreas der Fall ist. Das alte Pankreasgewebe in diesem

Präparate zeigt keinerlei Stauungserscheinungen. Die Ausbuchtungen und Vorwölbungen der jungen Alveolen sind hier infolge der Nachgiebigkeit der Wand viel grösser als dies bei Stauungserscheinungen im alten Pankreasgewebe der Fall zu sein pflegt, wo ausser der verhältnismässig starren Wand der Alveole die Alveolen selbst sich gegenseitig an der Ausdehnung behindern und so die Zellen gewissermassen zwischen Sekret und Wand erdrückt werden. Ferner findet sich auf diesem Präparate noch eine bemerkenswerte Eigentümlichkeit. In der Nähe des Regenerates, von diesem jedoch durch eine breite Schicht jungen Bindegewebes getrennt, liegt ein grösserer Ausführungsgang. Von diesem Ausführungsgang gehen nun Ausführungsgangssprossen nach dem Regenerat zu in das junge Bindegewebe hinein. Sie erreichen dasselbe aber nicht. In den Wandepithelien, die denselben Charakter tragen wie die Epithelien des grossen Ausführungsganges, sind zahlreiche Mitosen vorhanden. An der dem Regenerat abgewandten Seite treibt der grosse Ausführungsgang keine Sprossen. Bei ihrem weiteren Wachstum würden die nach dem Regenerat zu gesprossenen Ausführungsgänge dasselbe bald erreichen. Es wäre dann eine Verbindung des Regenerates mit dem grossen Ausführungsgange hergestellt und man dürfte erwarten, dass die Stauungserscheinungen, falls sie nicht zu lange angedauert haben, sich zurückbilden würden. Die neugebildeten Zellen enthalten zum Teil schon wieder Sekretkörnchen.

8. *Rana fusca* ♂. Operiert am 20. Oktober 1909, getötet am 9. Dezember 1909. Zwischen Magen und Darm ist im Mesenterium eine strahlenförmige Masse vorhanden, die vom Pankreas ausgeht und ein durchscheinendes Aussehen hat. Das Pankreas wird herausgenommen und fixiert. Mikroskopisch ergibt sich, dass ein grosser Teil des Pankreas an der Operationsstelle zugrunde gegangen ist. Nur ein grösserer Ausführungsgang ist innerhalb des zugrunde gegangenen Gewebes erhalten geblieben. An Stelle des letzteren ist ein zellreiches junges Bindegewebe getreten, in dem sich noch erhalten gebliebene Pankreaskerne finden. Von dem erhaltenen Pankreasgewebe ausgehend, ist in dieses junge Bindegewebe hinein eine Wucherung neuer Schläuche zu verfolgen, die meist einen geraden, oft aber auch stark gewundenen Verlauf nehmen. Das blinde Ende dieser Schläuche liegt stets dem alten Pankreasgewebe abgewandt. Diese Neubildung geht

auf der ganzen Linie des alten Pankreas, soweit es an das Bindegewebe angrenzt, vor sich, und zwar stehen die jungen Schläuche mit den alten in Verbindung. Von dem grossen Ausführungsgang, der von der Neubildung durch eine breite Strecke jungen Bindegewebes getrennt ist, sind an der der Neubildung zugekehrten Seite Sprossungen ausgegangen, die, meist gerade auf das Regenerat zustrebend, dasselbe bereits an mehreren Stellen erreicht haben. Andere gesprossete Gänge sind noch nicht soweit gelangt. In ihnen finden sich noch lebhaft Mitosen. An der dem Regenerat abgewandten Seite treibt auch dieser Ausführungsgang keine Sprossen, trotzdem er auch an dieser Seite von reichlichem jungem Bindegewebe umgeben ist. Stauungserscheinungen sind in diesem Regenerat nicht vorhanden. In den Schläuchen, die am weitesten in das junge Bindegewebe hineinragen, ist ein Lumen oft noch nicht zu sehen.

9. *Rana fusca* ♂. Operiert am 4. Januar 1910. Es wurde ein Pankreasstück, stark ein Drittel, parallel dem Ausführungsgang dicht an demselben entlang bis zu seiner Einmündungsstelle in den Darm weggeschritten. Am 21. März wurde das Tier getötet. Die linke Bauchwand war mit einem Teile des Magens verwachsen. Im Mesenterium, zwischen Magen und Duodenum, ist eine grosse Lücke, die wahrscheinlich von der Operation herührt. Das Pankreas selbst zeigt ein sehr starkes Regenerat. Dieses hat sich hauptsächlich nach dem Darm zu ausgedehnt und die Darmwand wulstförmig überlagert. Das alte Pankreas ist mit einem Teil der Schnittfläche mit dem Darm verwachsen; dadurch wird wahrscheinlich das Regenerat eine etwas aussergewöhnliche Richtung genommen haben. Der ganze, auf dem Darm liegende Wulst ist Neubildung. Unter normalen Verhältnissen ist er überhaupt nicht vorhanden, und das Pankreas hat an der Stelle, wo es von der Leber herunterkommend den Darm berührt, bei weitem nicht die Breite, die es hier zeigt. Die Oberfläche des Regenerats war bei Herausnahme des Pankreas aus der Bauchhöhle mit kleinen Höckerchen vollständig besetzt. Dieselben traten durch die Fixierung mehr zurück. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich, dass diese Höckerchen von sprossenartigen Ausbuchtungen der Alveolen gebildet wurden, in denen sich auch noch Mitosen fanden. Der ganze Wulst besteht aus wohlausgebildeten Pankreasschläuchen, die im Ver-

gleich mit altem Pankreas ein helleres Aussehen und einen gestreckteren Verlauf haben. Durch Ausführungsgänge mittlerer Grösse steht die Neubildung mit dem grossen Ausführungsgang in Verbindung. In der Richtung nach dem Magen zu sind noch Wachstumserscheinungen sichtbar, wenn auch in geringem Maße. Langerhanssche Inseln sind in der Neubildung nicht vorhanden.

Der Verlauf der Regeneration gestaltet sich somit unter Zugrundelegung der beschriebenen Versuche am Frosch folgendermassen: Wenn man am Pankreas eines Frosches auf operativem Wege ein grösseres Stück Pankreasgewebe entfernt, so wird die Schnittfläche zunächst von einem Blutgerinnsel bedeckt. An der Schnittfläche selbst wird das Pankreasgewebe mehr oder weniger geschädigt; sei es durch mechanische Insulte bei der Operation, sei es, dass durch die Operation Ernährungsstörungen für bestimmte angrenzende Partien geschaffen werden. Das auf diese Weise an der Schnittfläche veränderte Pankreasgewebe demarkiert sich bald von dem gesunden. Schon nach einigen Tagen ist deutlich zu sehen, wie weit die Schädigung das Gewebe befallen hat. Es treten nun Erscheinungen auf, die darauf hindeuten, dass das Gewebe sich nicht erholen wird. Die Zellen entarten fettig, die Kerne zerfallen; es bildet sich eine Detritusmasse. Diesen Veränderungen verfallen Parenchymzellen, Inseln und meist auch die Ausführungsgänge in gleicher Weise. Leukocyten und junge Bindegewebszellen erscheinen und beladen sich reichlich mit Körnchen des zerfallenen Gewebes. Das auf der Schnittfläche befindliche Blutgerinnsel wird auf dieselbe Weise fortgeschafft. Binnen kurzem ist das alte Gewebe vollständig beseitigt und an seiner Stelle fängt ein junges Bindegewebe mit vielen grossen, protoplasmareichen Zellen an sich zu bilden. Inzwischen sind an dem erhaltenen Pankreas als Reaktion auf den Eingriff ebenfalls Veränderungen vor sich gegangen. Im Parenchym und auch in den Ausführungsgängen treten anfangs spärlicher, dann reichlicher Mitosen auf. Am lebhaftesten sind diese Proliferationsvorgänge in der Nähe der Demarkationslinie; es beteiligt sich aber, wenn auch weniger lebhaft, das ganze Pankreas an denselben. In den der Demarkationslinie zunächst gelegenen Schläuchen vermehren sich die Parenchymzellen lebhaft, infolgedessen vergrössert sich die Alveole, das Lumen wird weiter. Bald buchten sich diese Alveolen an einzelnen Stellen aus, es

entstehen Knospen, die in das junge Bindegewebe hineinragen und ihrerseits wiederum Seitenzweige abgeben können. So bildet sich in dem jungen Bindegewebe ein Gewirr von bald gerade verlaufenden, bald grosse Schleifen bildenden jungen Pankreas-schläuchen, die mit den Alveolen des alten Gewebes kontinuierlich zusammenhängen. Diese jungen Pankreasstränge sind vielfach anfangs solid: ein Lumen bildet sich erst sekundär aus. Die neugebildeten Pankreaszellen haben, wie das bei ihrer Herkunft nicht anders zu erwarten ist, sofort das charakteristische Aussehen von Parenchymzellen; nur sind sie anfangs heller und grösser als die Zellen des alten Gewebes. In ihrem Protoplasma finden sich vorübergehend kleinste, mit Flemmingscher Flüssigkeit sich schwarzfärbende Partikel. Allmählich wird das Protoplasma dunkler; es erscheinen Zymogenkörnchen in demselben. Bei der sekretorischen Tätigkeit dieser neugebildeten Schläuche kommt es nun infolge der vielen Windungen, die dieselben machen, und der weiten Entfernung vom Ausführungsgang leicht zu Abknickungen der Schläuche und zur Stauung des Sekretes. Diese Abknickungen werden noch dadurch begünstigt, dass die einzelnen Schläuche nicht, wie beim alten Pankreas, eng nebeneinander gelagert sind und sich so gegenseitig ihre Lage zuweisen. Der beschriebene Prozess wird in gleicher Weise durch die Dehnbarkeit des jungen Bindegewebes gefördert. Eine solche Stauung sehen wir im Regenerationsstadium 7. In den Fällen, wo man eine Stauung beim alten Pankreasgewebe künstlich durch Unterbindung des Ausführungsganges hervorruft, äusserst sie sich in einer Erweiterung der Ausführungsgänge und der Lumina der Schläuche. Die Pankreaszellen werden dabei zwischen dem Sekret und der wenig nachgiebigen Tunica propria gedrückt, sie werden flach und atrophieren schliesslich. Die Stauungserscheinungen in dem jungen Pankreasgewebe verlaufen etwas anders. Hier besitzt die Tunica propria noch eine grosse Nachgiebigkeit, sowohl wegen ihres jugendlichen Alters, als auch aus dem Grunde, weil sie noch nicht durch benachbarte Alveolen an ihrer Ausdehnung gehindert wird, wie dies beim alten Pankreas der Fall ist. Infolgedessen wird bei der Stauung des Sekretes die Aveole mehr in toto ausgedehnt; die Tunica propria gibt dem Druck nach; die Zellen der Wand werden weit weniger affiziert wie beim alten Pankreas. Bei sehr lange bestehender Stauung wird schliesslich auch hier



Atrophie eintreten müssen. Dieselbe würde ausbleiben, wenn zeitig eine Verbindung der Ausführungsgänge mit den neugebildeten Gewebeschläuchen zustande käme. In dem vorliegenden Falle scheint mir eine solche bereits angebahnt zu sein. Das Regenerat hat sich hier hauptsächlich an einer Seite der Schnittfläche entwickelt. An der entgegengesetzten Stelle liegen dicht an der Schnittlinie zwei grössere Ausführungsgänge. Die Lücke zwischen der distalen Spitze des Regenerates und der Stelle, wo sich die beiden grossen Ausführungsgänge befinden, ist mit jungem Bindegewebe angefüllt. In dieses junge Bindegewebe hinein haben die beiden grossen Ausführungsgänge je einen kleineren Ausführungsgang geschickt, gerade auf den gestauten, neugebildeten Pankreaskomplex zu. Wie sich aus den Schnittserien ergibt, haben dieselben das Regenerat noch nicht erreicht, sind aber auch nicht weit mehr davon entfernt. In der Wand dieser Sprossen finden sich Mitosen; das Epithel der beiden jungen Gänge ist noch dasselbe Epithel, wie das der Gänge, aus denen sie hervorgegangen sind. Bei weiterem Wachstum würden diese Ausführungsgangssprossen bald das Regenerat erreicht haben. Im Regenerationsstadium 8 ist eine Verbindung zwischen einem von einem grösseren Ausführungsgang ausgehenden Spross und einer neugebildeten Alveole zu sehen. Von dem im Querschnitt getroffenen Spross zu der betreffenden Alveole zieht ein schmales, zweireihiges Band, in dem kaum ein Lumen zu sehen ist; die Verbindungsstelle dieses Bandes mit der Alveole ist ungefähr am blinden Ende derselben. An der Stelle, wo das Band von dem quergetroffenen Ausführungsgang abgeht, finden sich zahlreiche Mitosen. Die Verbindung zwischen Alveole und Ausführungsgang ist hier bereits fertig, so dass sich mit Bestimmtheit nicht aussagen lässt, von wo sie ausgegangen ist; es scheint mir wahrscheinlicher, vor allem wegen des Charakters der das Verbindungsband bildenden Zellen, dass die Verbindung von dem Ausführungsgang ausgegangen ist. Stadien, in denen die Verbindung zwischen einem kleineren Ausführungsgang und einer Alveole durch ein solches Band angebahnt, aber noch nicht vollendet war, habe ich nicht beobachten können. Es kann daher die oben ausgesprochene Vermutung nur einen gewissen Grad von Wahrscheinlichkeit beanspruchen. Auffallend an diesen Präparaten ist, dass sich die Ausführungsgangssprossen stets nur an der dem

Regenerat zugewandten Seite grösserer, durch Bindegewebe vom Regenerat getrennter Ausführungsgänge entwickeln, nie nach der abwärts vom Regenerat gelegenen Seite, trotzdem reichlich Gelegenheit zur Sprossung auf dieser Seite gegeben ist. Es legt dies die Vermutung nahe, dass hier vielleicht chemotaktische Einflüsse eine Rolle spielen. Das auf die vorhin geschilderte Weise entstandene neue Pankreasgewebe vermag, wie aus Stadium 8 und 9 hervorgeht, umfangreiche Teile des Pankreas zu ersetzen. Langerhanssche Inseln habe ich bei der Regeneration nie entstehen sehen.

Wie aus dem Gesagten hervorgeht, ist eine Regeneration von echtem Pankreasgewebe bei *Rana fusca* möglich, und zwar entwickelt sich das neue Pankreasgewebe aus den Parenchymzellen, im vorliegenden Falle nur aus diesen. Eine Verbindung der Ausführungsgänge mit dem neugebildeten Parenchym entsteht wahrscheinlich sekundär. Kyrle,<sup>1)</sup> der die Regeneration des Pankreas bei Hunden und Meerschweinchen studierte, ist in bezug auf die Herkunft des neugebildeten Gewebes zu ganz anderer Anschauung gelangt. Er leitet den weitaus grössten Teil des neugebildeten Gewebes von den Ausführungsgängen ab. Er findet als erstes Zeichen der Regeneration lebhafte Teilung in den Zellen der Ausführungsgänge. Infolge dieser Teilung wird das Epithel mehrschichtig. Später entstehen an der Basalmembran Ausbuchtungen, schliesslich Knospen und junge Gangsprossen. Besonders stark sind diese Vorgänge in der Nähe des Operationsfeldes. Etwas später als die Mitosen in den Ausführungsgängen treten dieselben im Parenchym auf, ebenso auch in den Langerhansschen Inseln. Die Teilungsfiguren werden bei grösserem Zeitabstand von der Operation immer reichlicher, in den Inseln jedoch nicht so reichlich wie im Parenchym. Am 4.—5. Tage p. o. erreichen diese Erscheinungen ihren Höhepunkt. Nach 40 Tagen sind nur noch hier und dort Mitosen zu sehen. Die von den Ausführungsgängen ausgehenden Sprossen verästeln sich immer mehr. Das Lumen wird sehr eng und ist mitunter anscheinend verschwunden. Währenddessen sind in zahlreichen Epithelzellen des neugebildeten Komplexes Zymogenkörnchen aufgetreten; die neugebildeten Zellen der Gangsprossen bilden sich

<sup>1)</sup> l. c.



zu Parenchymzellen um. Diese Wucherung der Gangepithelien und die sekretorische Umdifferenzierung ist am lebhaftesten in der Nähe des Wundbezirks zu sehen und zwar am 4.—5. Tage p. o. Die regenerativen Vorgänge am Parenchym treten dazu erheblich zurück. Kyrle berichtet nichts von einer Bildung neuer Schläuche aus Parenchymzellen.

Ich habe bei meinen Untersuchungen das Epithel der Ausführungsgänge nie mehrschichtig werden sehen, auch waren die Mitosen zu spärlich, um solches auf dem Wege der Zellteilung möglich zu machen. Sprossungen von seiten der Ausführungsgänge traten in meinen Präparaten erst im späteren Verlauf der Regeneration auf, wenn bereits neu gebildetes Gewebe vorhanden war. Ich habe aus gewucherten Ausführungsgängen nie Parenchymzellen hervorgehen sehen. Wenn ich die der Arbeit von Kyrle beigefügte Fig. 4, die ein Regenerat darstellt, mit dem von ihm in Fig. 2 dargestellten normalen Pankreas vergleiche, so macht es mir allerdings den Eindruck, als ob diese neugebildeten Zellen nicht durch Teilung von Parenchymzellen entstanden wären. Ich komme aber bei Betrachtung dieser beiden Abbildungen auch zu der Ansicht, dass diese neugebildeten Zellen keine vollwertigen Parenchymzellen sind und muss infolgedessen die von Kyrle erzielte Regeneration für unvollkommen halten. Normale Pankreaszellen sind das nicht, wie man leicht durch einen Vergleich der Kyrleschen Figuren 2, 3 und 4 ersehen kann. Sie erreichen nur eine gewisse Ähnlichkeit mit Pankreaszellen. Eine solche unvollkommene Regeneration eines parenchymatösen Gewebes von Ausführungsgängen, also nahe verwandten Zellen, ist aber, wie wir dies von der Regeneration der Speicheldrüsen wissen, wohl möglich. Ich halte daher die Ansicht Kyrles, dass das bei seinen Versuchen erzielte Regenerat ein Produkt der Ausführungsgänge sei, für richtig, kann ihm aber nach seinen Abbildungen nicht darin beipflichten, dass das regenerierte Gewebe echtes Pankreasgewebe sei.

Dass das bei meinen Versuchen erzielte Regenerat aus echten Pankreaszellen besteht, daran kann gar kein Zweifel bestehen. Abgesehen von der direkten Beobachtung der Entstehung der neuen Schläuche machen auch andere Gründe die Entstehung aus Ausführungsgängen ganz unmöglich. Meine Regenerate verlaufen so, dass sie sich kontinuierlich aus dem

alten Gewebe fortsetzen, so dass sie nur durch ihren anfänglichen Charakter, den ich oben geschildert habe, und ihr junges Grundgewebe von dem alten Gewebe sich abheben. Lücken zwischen altem und jungem Gewebe sind nicht vorhanden. Die Zahl der bei meinen Versuchen an der Schnittlinie gelegenen Ausführungsgänge grösseren bis kleinsten Kalibers war, wie sich bei den ersten Stadien zeigte, sehr gering. Wenn sich nun aber wirklich aus diesen Ausführungsgängen das Regenerat entwickelt hätte, so müssten stellenweise Lücken zwischen den einzelnen Regenerationspunkten entstehen; das Regenerat könnte sich nicht gleichmässig in der ganzen Breite der Schnittfläche, sondern nur dort, wo Ausführungsgänge vorhanden waren, entwickeln. Es müssten also auf der Schnittfläche verschiedene, kleine Regenerate entstehen, die unter einander grösseren Abstand besitzen. Es müssten Lücken zwischen altem und neuem Gewebe entstehen, weil die gewucherten Ausführungsgänge nicht gleich bei ihrem Übertreten über das Niveau der Schnittfläche diese in ihrer ganzen Breite überwuchern können und andererseits die Epithelien der Ausführungsgänge kaum die Fähigkeit besitzen dürften, sich gleich beim Übertritt über die Schnittfläche in Pankreaszellen umzudifferenzieren. Sie könnten dies nur allmählich tun. Man müsste also nahe dem alten Gewebe Ausführungsgangsepithelien in der Neubildung finden, dann Zellen, die ein Mittelding zwischen Ausführungsgangsepithelien und Parenchymzellen darstellen, und schliesslich weiter distal echte Pankreaszellen finden. Von alledem ist aber in meinen Präparaten keine Spur zu sehen. Junge, echte Pankreaszellen schliessen sich hier direkt an die alten in der Höhe der Schnittfläche an.

Dass eine Regeneration verloren gegangener Pankreaselemente aus den Parenchymzellen möglich ist, geht daraus hervor, dass das Pankreas unter normalen Verhältnissen seine sekretorischen Elemente aus den Parenchymzellen ergänzt, nicht aus den Ausführungsgängen, wie dies M. Nussbaum nachgewiesen hat.<sup>1)</sup> Aber nicht nur den unter normalen Verhältnissen nötigen Bedarf deckt das Pankreas durch Vermehrung der Parenchymzellen; auch wenn nach Verkleinerung der sekretorischen Oberfläche, wie sie z. B. nach langem Hungern entsteht, grössere Anforderungen an

<sup>1)</sup> Arch. f. mikr. Anat., Bd. 21, p. 296, 1882.

das Pankreas gestellt werden, als der Menge der sezernierenden Elemente entsprechen, auch dann sucht das Pankreas dieses Minus durch Teilung der Parenchymzellen auszugleichen. Ja, ich besitze Präparate vom Pankreas eines Tieres, das vor der Tötung bestimmten Bedingungen unterworfen worden war, auf die ich in einer weiteren Arbeit eingehen werde, wo in fast jedem Gesichtsfeld mehrere Mitosen in Parenchymzellen zu sehen sind, in den Ausführungsgängen keine. Diese Fälle zeigen, dass das Pankreas auch einen aussergewöhnlich grossen Bedarf von sekretorischen Zellen aus den noch vorhandenen zu decken vermag und auch wirklich deckt. Eine Bildung von Parenchym von den Ausführungsgängen kommt dabei nicht vor.

Cipollina<sup>1)</sup> sah ebenfalls keine Sprossung von seiten der Ausführungsgänge; wohl aber in einigen Fällen einen Versuch zur Sprossung des noch vorhandenen Parenchyms.

Die Arbeit von Martinotti<sup>2)</sup> war mir leider nicht zugänglich. Ich habe seine Ergebnisse bereits vorhin nach einem Referat im Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie angeführt. Es geht aus dem Referate nicht mit Bestimmtheit hervor, ob Martinotti das Regenerat aus den Parenchymzellen oder den Ausführungsgängen entstehen lässt. Auch er erzielte ein grosses Regenerat.

Kyrle fand, dass sich aus den Ausführungsgängen bei der Regeneration auch neue Langerhanssche Inseln entwickeln. Er schildert den Vorgang folgendermassen: „Ist ein solches (von einem Ausführungsgang gesprossenes) Kanälchen zu einer gewissen Entwicklungshöhe gelangt, so kommt es in demselben nicht zur Ausbildung eines Endstückes und die Zellen wandeln sich nicht in zymogenhaltige um; vielmehr beginnt der Ausführungsgang eine Schleife zu bilden, von welcher wieder neue Knospen aussprossen; letztere bleiben solid, lumenlos und liegen anscheinend regellos zwischen den Schenkeln der Gangschleife; das Formgebende für diese Gebilde scheint das Gefäßsystem zu sein. Es dringen nämlich kleinste Gefässchen von durchweg kapillarem Charakter in diese Zellkomplexe ein, verzweigen sich zwischen denselben und bilden so gleichsam ein Netz, in dessen Lücken die zelligen Elemente in kleinen Gruppen vereint lagern. Das

<sup>1)</sup> l. c.

<sup>2)</sup> l. c.

ganze Gebilde ist eine junge, frisch gebildete Insel.“ Die ersten Inselanlagen datiert Kyrle auf den 4.—5. Tag p. o. In 8—10 Tagen sind die Inseln ausgebildet. In Figur 7 hat Kyrle eine solche junge, frisch gebildete Insel abgebildet und er bemerkt in seiner Figurenerklärung zu dieser jungen Insel: „Junge Insel, die sich in nichts von normaler unterscheidet.“ Eine normale Insel hat er in Fig. 3 abgebildet. Beim Vergleich dieser beiden Figuren kann ich der der Fig. 7 beigefügten Erklärung absolut nicht beipflichten. Meiner Meinung nach unterscheidet sich die neugebildete Insel von der normalen in allem, ausser in der äusseren Form. Ich muss den Leser bitten, selbst einen Vergleich zwischen diesen beiden Figuren anzustellen. Die von Kyrle abgebildete normale Insel besteht aus epithelialen, polygonalen, eng aneinandergefügtten Zellen, die reichlich Protoplasma und einen grossen runden Kern besitzen. Im Gegensatz hierzu trägt Fig. 7 einen durchaus bindegewebigen Charakter; es ist ein jugendliches, an Zwischensubstanz und Zellen reiches Bindegewebe, genau so wie Kyrle es in Fig. 4 zwischen dem regenerierten Drüsengewebe gezeichnet hat. Blutgefässe, die nach Kyrle das „Formgebende“ für diese Gebilde zu sein scheinen“, sind in der jungen Insel überhaupt nicht zu sehen. Ich kann nach dem Gesagten die Deutung solcher Gebilde nicht anerkennen. Bei meinen Versuchen ist etwas derartiges nie aufgetreten.

## II. Transplantation.

Das Gelingen einer Transplantation ist von den verschiedensten Momenten abhängig. Zunächst von der Art des zu verpflanzenden Gewebes; es gibt Gewebe, die sich leicht überpflanzen lassen; bei anderen scheint dies nicht möglich zu sein. Im allgemeinen darf man wohl sagen, dass, je höher ein Gewebe differenziert ist, es sich um so schwieriger transplantieren lässt. Ein zweiter wesentlicher Faktor für das Gelingen der Transplantation sind die Ernährungsbedingungen, die das transplantierte Stück auf der neuen Unterlage findet. Ist es möglich, das Transplantat mit dem Mutterboden noch für einige Zeit durch eine Brücke in Verbindung zu lassen, so wird der Erfolg der Transplantation sicherer sein, da inzwischen neue Gefässe von dem neuen Boden aus in das Transplantat eindringen können und dasselbe auf diese Weise beim Durchschneiden der Brücke in

seiner Ernährung nicht beeinträchtigt wird. Ferner ist es nicht gleichgültig, ob das zu transplantierende Gewebe von demselben Tier, einem Tier derselben Art oder einem artfremden Tier genommen wird. Am günstigsten sind die Bedingungen bei Überpflanzung von Gewebe bei ein und demselben Individuum (Autotransplantation), am ungünstigsten bei der Heterotransplantation, der Überpflanzung von Gewebe eines Individuums auf ein artfremdes. In der Mitte steht die Homoiotransplantation, die Übertragung von Gewebe eines Individuums auf ein anderes derselben Art. Auch das Alter spielt bei der Transplantation eine grosse Rolle. Bei Embryonen und jungen Tieren ist der Erfolg ein besserer als bei alten Tieren. Phylogenetisch tiefer stehende Tiere eignen sich viel besser als höher stehende, so z. B. schon tiefer stehende Wirbeltiere besser als höher stehende. Ferner ist die Grösse des zu verpflanzenden Stückes nicht ohne Bedeutung, worauf M. Nussbaum aufmerksam gemacht hat. Kleinere Stücke werden auf dem neuen Boden eher günstigere Ernährungsbedingungen finden als grössere. Dass schliesslich auch die Beschaffenheit des Bodens, auf den verpflanzt werden soll, von grosser Bedeutung für das Gelingen der Transplantation ist, braucht kaum besonders erwähnt zu werden.

An drüsigen Organen sind Transplantationen teils aus theoretischem, teils aber auch aus praktischem Interesse öfter ausgeführt worden; aus letzteren Gründen hauptsächlich mit der Schilddrüse und der Niere; aus rein theoretischen Gründen bisher mit Ovarien und Hoden. Doch dürfte letztere wohl mit der Zeit auch den Praktiker interessieren, seitdem man weiss, dass die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale an das Vorhandensein der Keimdrüsen gebunden ist. Drüsen sind Organe, die ein Sekret liefern und dieses entweder durch einen Ausführungsgang nach aussen entleeren oder bei Drüsen mit innerer Sekretion dieses ans Blut abgeben. Es liegt nun auf der Hand, dass ein Organ um so eher an der neuen Stelle wird existieren können, wenn es unter dieselben äusseren Bedingungen gebracht wird, die es auf seinem Mutterboden hatte. Auf die Drüsen angewandt, werden diese besser existieren können, wenn sie das von ihnen gelieferte Sekret in gewohnter Weise entleeren können, entweder durch einen Ausführungsgang oder bei Drüsen mit innerer Sekretion ins Blut. Diese letztere Möglichkeit ist nun

bei der Transplantation viel leichter zu erreichen als die erstere. Infolgedessen sind die Verpflanzungen bei Drüsen mit innerer Sekretion viel erfolgreicher gewesen als die bei den übrigen Drüsen. Allerdings ist die Frage, ob und inwieweit das Vorhandensein des Ausführungsganges für die Existenz der Drüse in Betracht kommt, zurzeit noch unentschieden. Man hat auf die sogenannten Nebenlebern, das Nebenpankreas hingewiesen, wo man einen Ausführungsgang nicht nachgewiesen hat. Damit ist allerdings noch nicht erwiesen, dass kein solcher vorhanden war. Gerhartz<sup>1)</sup> beobachtete bei Nebenlebern und akzessorischen Hoden Ausführungsgänge.

Der Vorgang bei der Transplantation ist im allgemeinen so, dass nicht das ganze transplantierte Stück anwächst. Ein Teil geht meist zugrunde; ein anderer, der unter günstigere Lebensbedingungen gebracht worden ist, bleibt erhalten. Von diesem geht dann die Neubildung aus.

Für die Transplantation von Schilddrüsengewebe gibt Curt Sultan<sup>2)</sup> folgendes an: In den Frühstadien (1.—6. Tage) zeigt sich zentral Nekrose, peripher sieht man Reihen gut erhaltener Follikel. Die Lumina sind mit homogenen Massen erfüllt. Alle Frühstadien zeigen Kerne, die sich schlecht färben, was als Zeichen beginnender Nekrose zu deuten ist. Die alten Gefässe zeigen kollabierte Lumina. Nach Injektion mit Berlinerblau traten nach 7 Tagen zentrale Nekrosen auf, die jedoch weniger ausgedehnt waren wie früher. Die grössten erhaltenen Follikel liegen zunächst der Peripherie; das Epithel zeigt vereinzelte Mitosen. Nach 14 Tagen ist von der zentralen Nekrose nichts mehr zu sehen. Bei Transplantaten von 3 Wochen kann man drei konzentrisch angeordnete Gruppen unterscheiden. Die äussere Schicht enthält Follikel von verschiedener Grösse, wobei die grössten am meisten exzentrisch liegen. Darauf folgt eine Schicht von Epithelmassen, die teils ganz ungeordnet daliegen und von Kapillaren und spärlichem Bindegewebe durchwachsen sind, teils durch gefässführende Septen abgetrennt werden. In dieser Schicht kommen sehr viel Mitosen vor. Die Mitte des Transplantates wird ge-

<sup>1)</sup> Gerhartz. Multiplizität von Hoden und Leber. Anat. Anzeiger, Bd. XXVIII, 1906.

<sup>2)</sup> Curt Sultan. Zur Histologie der transplantierten Schilddrüse. (Referat im Centralblatt für Pathologie, 1898.)



bildet von Bindegewebe, das an Stelle der nekrotischen Massen getreten ist und von Gefässen durchzogen wird. Die äussere Schicht nimmt mit zunehmendem Alter an Mächtigkeit zu, und zwar auf Kosten des undifferenzierten Epithels. Die Regeneration scheint parallel der Versorgung mit Gefässen fortzuschreiten.

Wir sehen also, dass diejenigen Elemente zunächst erhalten bleiben, die solange mit Lymphe umspült werden, bis neue Gefässe in das Transplantat eingedrungen sind. Mit zunehmendem Vordringen neuer Gefässe wird der Nekrose Einhalt getan; das noch überlebende Gewebe erholt sich und liefert das Regenerat.

Transplantationen mit Pankreasgewebe sind unter anderem gemacht worden von Gley, Thiroloix und Hédon. Gley<sup>1)</sup> stellte in der Sitzung der Société de Biologie in Paris vom 13. Juli 1892 einen Hund vor, bei dem er Pankreas durch eine Brücke mit dem Hauptpankreas verbunden unter die Haut transplantiert hatte. Das betreffende Stück sezernierte nach Durchtrennung der Brücke weiter. Nach seinen Angaben gelingt die Transplantation stets, wenn nur ein Gefäßstiel lange genug erhalten bleibt. In derselben Weise operierte anfangs auch Thiroloix, der später<sup>2)</sup> auch zu Homoiotransplantationen überging. Es trat bei den transplantierten Stücken stets, nachdem sie noch eine Zeitlang Sekret entleert hatten, schliesslich Atrophie ein. Ssobolew<sup>3)</sup> transplantierte gleichfalls Pankreasgewebe bei Hunden. Er fand 50 Tage nach der Operation im Transplantat noch Langerhanssche Inseln. Nach 130 Tagen fand er an Stelle der transplantierten Drüse sehr kleine graue Knötchen, die aus Resten von Ausführungsgängen und einer geringen Anzahl von Inseln bestanden. Genauere Angaben über die Vorgänge bei der Transplantation macht er nicht.

Der erste, der die Vorgänge bei der Transplantation von Pankreasgewebe näher verfolgte, ist meines Wissens Kyrle.<sup>4)</sup> Er implantierte bei Hunden Pankreasstückchen in die Milz. Kyrle unterscheidet bei der Transplantation zwei Phasen: zunächst degenerative Prozesse und daran anschliessend regene-

<sup>1)</sup> Gley. Sitzungsbericht der Société de Biologie in Paris, 1892.

<sup>2)</sup> Thiroloix. Sitzungsbericht der anatomischen Gesellschaft, Paris, Sitzung vom 2. Dez. 1892.

<sup>3)</sup> Ssobolew. Virchows Archiv, Bd. 168.

<sup>4)</sup> Kyrle, l. c.

relative. In den ersten Tagen p. o. erweitern sich die Ausführungsgänge, und zwar ausschliesslich die grossen. Das Epithel bleibt unverändert. Am 7.—8. Tage beginnen Abbauerscheinungen im Parenchym. Im Zellprotoplasma zeigen sich kleinste Fettröpfchen; es beginnt die fettige Degeneration des Parenchyms. Auf diese Weise wird das ganze Parenchym vernichtet. Am Ende des ersten Monats nach der Operation ist von dem Parenchym nichts mehr übrig. Dafür tritt aber eine lebhafte Sprossung von seiten der Ausführungsgänge auf. Es entstehen Kanäle mit sekretorisch differenzierten Endstücken. Diese von den Ausführungsgängen ausgehende Regeneration hält aber dem weiter um sich greifenden Schwund nicht stand. An Stelle des zugrunde gegangenen Parenchyms entwickelt sich Bindegewebe, das immer weiter um sich greift und das neu entstehende Gewebe überwuchert und vernichtet. Es dürfte schliesslich von dem neu gebildeten Gewebe wohl nichts mehr übrig bleiben. Die von Kyrle beigelegte Zeichnung (5), ein Übersichtsbild, lässt leider Einzelheiten im transplantierten Gewebe nicht erkennen. Der Vorgang bei der Transplantation ist also nach Kyrle kurz folgender: Untergang sämtlichen sekretorischen Parenchyms und Sprossung und Neubildung funktionsfähigen Parenchyms ausschliesslich von seiten der Ausführungsgänge.

Meine Transplantationsversuche mit Pankreasgewebe wurden an Fröschen, meist *Rana fusca*, auch einigen Exemplaren von *Rana esculenta* und Tritonen (*Triton taeniatus* und *cristatus*) ausgeführt. Ich habe sowohl Auto- wie Homoiotransplantationen ausgeführt; Heterotransplantationen habe ich nicht gemacht. Von der Tatsache ausgehend, dass ein transplantiertes Stück auf einer gleichartigen Grundlage eher anwächst, habe ich anfangs auf die der Bauchhöhle zugewandte Seite des Peritoneum parietale transplantiert, bei dem ersten Versuch mittels einer Brücke, dann ohne eine solche. Später führte ich auch Transplantationen in den Rückenlymphsack der Tiere aus. Bei sämtlichen Arten der Transplantation war der Erfolg ein günstiger. Die Operationen wurden in folgender Weise vorgenommen: Sämtliche Tiere wurden mit vollständig leerem Magen und Darm operiert; die Frösche ohne Narkose, die Tritonen in Äthernarkose. Um bei der Operation nicht durch die aufgeblähten Lungen behindert zu werden, wurde den Fröschen nach Adolf



Nussbaum ein Pfropf Fliesspapier in den Mund gesteckt, und so der Mund offen gehalten. Es ist nämlich durch Townson und A. Nussbaum<sup>1)</sup> bekannt, dass bei geöffnetem Mund die Atmung des Frosches sistiert und die Lungen kollabieren. Die Tiere wurden von einem Assistenten an Beinen und Kopf gehalten und dem Operierenden so in jede gewünschte Lage gebracht. Dann wurde auf der linken Bauchseite ein etwa 1 cm langer Hautschnitt angelegt. Die unter dem Messer zurückweichende Muskulatur wurde mitsamt dem Bauchfell mit der Schere durchtrennt. Mittels eines Hakens wurden dann Magen und Duodenalschlinge vor die Bauchwunde gezogen. Dabei wird das Pankreas innerhalb der Duodenalschlinge bis zur Leber sichtbar. Der weitere Gang der Operation richtet sich danach, ob mittels Brücke oder ohne eine solche transplantiert werden soll. Das Protokoll über den Frosch, bei dem ich mittels Brücke transplantierte, verzeichnet über die Operation folgendes:

8. Februar 1910. *Rana fusca* ♂, gut genährt: vor der Operation längere Zeit ohne Futter. Bei der Operation sind der vor die Bauchwunde gezogene Magen und der Dünndarm leer. Der in der Duodenalschlinge nach dem Magen zu befindliche Pankreaszipfel wird vom Mesenterium und dem Darm losgetrennt, ohne den Ausführungsgang zu verletzen. Auf der dorsal von der Bauchwunde gelegenen Bauchwand wird das Peritoneum mit einem Messerchen angefrischt. Das äusserste Ende des losgelösten Pankreaszipfels wird mittels eines sehr dünnen Seidenfädchens und einer sehr dünn geschliffenen Nadel so an die angefrischte Stelle angenäht, dass die beiden Enden des Fädchens durch das Peritoneum und die Muskulatur hindurchgeführt und über derselben geknüpft wurden. Die angefrischte Stelle des Peritoneums ist so gewählt, dass das Transplantat möglichst weit von der Bauchwunde zu liegen kommt. Das so festgenähte Pankreasstück wird mit einer los angelegten Schlinge umschlungen, die durch Muskel und Hautwunde nach aussen geführt wird. Mit letzterem wird bezweckt, das Pankreasstück nach seiner Anheilung an die Bauchwand leicht wiederfinden zu können, ohne die Wunde in ihrer ganzen Länge öffnen zu müssen. Die Muskelwunde wird mit drei Nähten geschlossen, die Hautwunde mit zwei. Der Frosch wird in ein sterilisiertes Gefäss gesetzt.

<sup>1)</sup> Pflügers Arch., Bd. 126, p. 524, 1909.

11. Februar 1910. Der Frosch sieht sehr wohl aus. Haut und Muskelwunden sind per primam verheilt. Die Hautwunde wird vollständig aufgetrennt, in der Muskelwunde wird nur eine Naht gelöst und ein kleines Loch geschnitten, aus dem sich ohne Schwierigkeiten der Pankreaszipfel mittels des aus der Wunde herausgeführten Fadens hervorziehen lässt. Das in die Bauchwand vernähte Ende ist gut angewachsen. Die Kommunikation zwischen Transplantat und eigentlichem Pankreas wird durch Herausschneiden eines beträchtlichen Stückes unterbrochen. Dabei zeigt sich eine beträchtliche Blutung, ein Zeichen, dass das Transplantat gut ernährt worden ist. Die Muskelwunde wird wieder mit einer Naht, die Hautwunde mit drei Nähten geschlossen. Der Frosch wird vom 15. Februar 1910 ab alle zwei Tage mit Fleisch gefüttert und nach Heilung der Wunden ins Aquarium zurückgebracht.

Von einem ohne Brücke operierten Frosch lautet das Protokoll folgendermassen:

8. März 1910. *Rana fusca*. Aus dem Freien gefangen: in gutem Ernährungszustand. Vor der Operation längere Zeit ohne Futter. Nach Vorziehen des Magens und Duodenums wird der in der Duodenalschlinge nach dem Magen zu gelegene Teil des Pankreas vom Mesenterium und Darm losgelöst und unter Schonung des Ausführungsganges mitsamt einem schmalen Streifen vom Darm zur Leber exzidiert und in einem sterilen, trockenen Schälchen verschlossen aufgehoben. An der Bauchwand wird ventral von der Bauchwunde das Peritoneum angefrischt. An dieser Stelle wird von aussen durch Muskulatur und Peritoneum eine feine, mit einem sehr dünnen Faden armierte Nadel geführt. Von dem exzidierten Pankreasstück wird ein kleiner Teil so abgeschnitten, dass er mit möglichst viel Schnittflächen auf die Nadel gebracht werden kann. Nachdem das Pankreasstück über den Faden bis zur Bauchwand gezogen worden ist, wird die Nadel durch Peritoneum und Muskelschicht wieder nach aussen geführt und der Faden hier geknüpft. Man sieht nun das Pankreasstückchen auf der Innenseite der Bauchwand dem Peritoneum parietale fest aufsitzen. Muskel und Hautwunde werden geschlossen.

Durch diese Art der Befestigung ist es dem Transplantate unmöglich gemacht, sich von seiner Unterlage zu verschieben. Falls an dem zu transplantierenden Stückchen noch eine Fläche

war, die nicht angefrischt, also mit dem die Pankreasdrüse umscheidenden Bindegewebe versehen war, so wurde dafür Sorge getragen, dass die nicht angefrischte Fläche nach der freien Bauchhöhle zu liegen kam. Da auf diese Weise Wundfläche auf Wundfläche aufruhte, so war eine schnellere Gefäßversorgung gewährleistet. Alle auf diese Weise ausgeführten Autotransplantationen sind gelungen.

Bei den Homoiotransplantationen verfuhr ich so, dass ich ein Tier tötete und von dem lebenden Pankreas kleine Stückchen auf Tiere derselben Art transplantierte. Das Tier, von dem transplantiert wurde, hatte ebenso wie die Tiere, auf welche das Pankreasgewebe überpflanzt wurde, längere Zeit vor der Operation kein Futter bekommen. Magen und Dünndarm des Tieres, das zur Transplantation getötet wurde, waren leer. Ich habe bei diesen Versuchen nicht auf das Peritoneum, sondern in den Rückenlymphsack, dicht vor dem Becken verpflanzt. Es wurde ein Hautschnitt angelegt, die Muskelfaszie ventral von dem Hautschnitt angefrischt und das zu transplantierende Stück an dieser Stelle mit einem dünnen Seidenfädchen angenäht. In der ersten Zeit war zu sehen, dass die Haut über dem Transplantat sich stärker vorwölbte, später aber wieder in das Niveau, das sie gleich nach der Transplantation zeigte, zurückkehrte.

Gehen wir nun zu dem Verlauf der Transplantation, zunächst bei Autotransplantation auf das Peritoneum parietale selbst über.

1. *Rana fusca* ♂. Einige Tage vor der Operation im Freien gefangen. Am 8. März 1910 wurde das Tier operiert. Der Magen und Darm waren bei der Operation leer; das Tier hatte vor der Operation kein Futter bekommen. Es wurde ein beträchtliches Stück des Pankreas abgeschnitten und hiervon ein Teil auf das Peritoneum parietale transplantiert. Am 15. März wurde das Tier getötet. Das Tier ist bis zur Tötung nicht gefüttert worden.

Bei Eröffnung der Bauchhöhle fanden sich in derselben einige Blutkoagula. Das Transplantat zeigte sich als ein kleines, von Blutgerinnseln leicht bedecktes Knötchen. Es ist mit der Unterlage fest verklebt. Verwachsungen der Bauchorgane untereinander oder mit dem Transplantat sind nicht vorhanden; das Transplantat sieht also mit seiner Oberfläche frei in die Bauchhöhle hinein. Es wird mitsamt dem Peritoneum und der unter

ihm befindlichen Muskelschicht excidiert und in Flemmingscher Flüssigkeit fixiert.

Die mikroskopische Untersuchung der Serienschritte ergab folgendes: Die bei der Tötung des Tieres auf dem Transplantat vorhandenen Blutgerinnsel haben sich zum grössten Teil bei der Fixation oder der Auswaschung des Präparates abgelöst, ein Zeichen, dass sie nur lose aufsassen. Nur ein schmaler Überzug von roten Blutkörperchen ist noch zu sehen. Das Peritoneal- und Muskelgewebe erscheint an der Anfrischungsstelle stark infiltriert; die roten Blutkörperchen sind aus den an der Anfrischungsstelle angerissenen Kapillaren ausgetreten und haben sich in dünner Schicht zwischen Transplantat und Unterlage ausgebreitet. Einzelne Muskel-

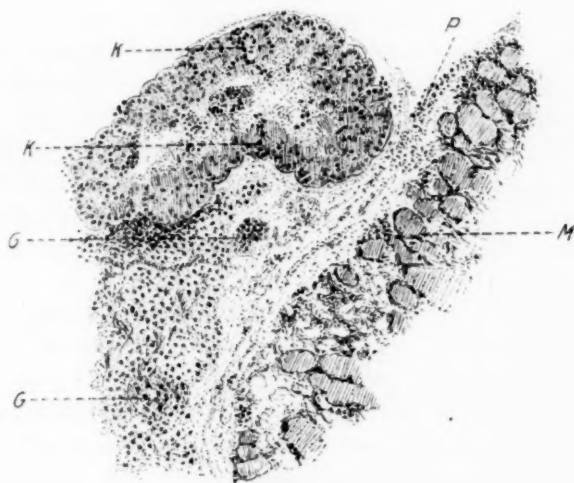


Fig. 2.

Transplantat von 7 Tagen. Das links oben gelegene Transplantat ist durch eine Schicht geronnenen Blutes mit dem angefrischten Peritoneum (P), das gleichfalls von Blutkörperchen durchsetzt ist, verbunden. Im Zentrum des Transplantates sieht man Nekrose, in der Peripherie sind die Alveolen gut erhalten. Von der Oberfläche dringen bereits Kapillaren (K) nach dem Zentrum zu in die Tiefe. In der geronnenen Blutschicht unter dem Transplantat sind grössere Gefässe (G) mit dünner Wandung sichtbar.

M = Muskulatur der Bauchwand.

stückchen, die bei der Anfrischung allzuviel gelitten zu haben scheinen, sind in Degeneration begriffen; man findet zahlreiche Fettröpfchen in ihnen. In der zwischen Transplantat und Bauch-

wand ausgebreiteten Blutschicht liegen die roten Blutkörperchen besonders dicht nebeneinander. Durchzogen ist diese Schicht von feinen Bindegewebsstreifen, die zum grössten Teil aus der Bauchwand, zum Teil auch von dem Transplantat herkommen. Etwas von der Oberfläche des Transplantates entfernt sieht man noch versprengte Stückchen von zugrunde gehendem Pankreasgewebe. Diese stammen wohl von solchen Pankreasschläuchen der Oberfläche des Transplantates, die bei der Verpflanzung aus dem Zusammenhang gelöst und nicht mehr lebensfähig waren. An der Oberfläche des Transplantates sieht man kleine, rundliche Vorbuchtungen, die Endstücke der Drüsenschläuche. Zwischen den einzelnen Drüsenschläuchen senken sich von der Oberfläche her nach dem Zentrum des Transplantates zu zahlreiche Kapillaren, die noch nicht bis zum Zentrum hinreichen. Diese an der Oberfläche des Transplantates gelegenen Drüsenschläuche sind alle wohl erhalten, wohingegen die im Zentrum befindlichen mehr oder weniger zerfallen sind. Man findet hier einfache Atrophie und fettige Degeneration der Zellen nebeneinander. Es gehen im Zentrum sowohl Parenchym wie Ausführungsgänge zugrunde; in letzteren war besonders die fettige Degeneration sehr ausgesprochen. Zellteilungen habe ich in diesem Transplantate nicht gesehen.

Was wir aus diesem Stadium ansehen, ist also kurz folgendes: Das Transplantat ist durch eine Schicht geronnenen Blutes, in die bereits gebildete Bindegewebsfasern hineinwuchern, an der Bauchwand fixiert. Der zentrale Teil des Transplantates zeigt Degenerationserscheinungen, die ganze Peripherie ist wohl erhalten.

Betrachten wir nun ein weiteres Stadium der Transplantation.

2. *Rana fusca* ♂. Mit dem vorigen Tier in dem Freien gefangen; vor der Operation längere Zeit ohne Futter. Am 8. März 1910 wurde in gewohnter Weise ein Stück Pankreas autoplastisch auf das Peritoneum parietale transplantiert. Das Tier bekam bis zur Tötung kein Futter. Am 17. März wurde der Frosch getötet. Das Transplantat war mit der Unterfläche fest verwachsen und auf seiner Oberfläche mit Blutgerinnsel bedeckt. Verwachsungen der Eingeweide mit dem Transplantat waren nicht vorhanden. Der Magen und Darm waren leer. Das Transplantat wurde mit der Muskelschicht excidiert und in Flemmingscher Flüssigkeit konserviert.

Die mikroskopische Untersuchung der Serienschritte ergibt, dass das Transplantat wie im vorigen Falle durch eine Schicht geronnenen Blutes auf der Unterlage fixiert ist. In dieser Schicht zeigen sich jetzt schon scharf begrenzte grosse Blutgefässe mit sehr dünner Wandung, die kleinere Gefässe in das Transplantat hineinsenden. Diese umspinnen das ganze Transplantat und gehen zwischen den einzelnen Alveolen in die Tiefe des Transplantates hinein. Die peripheren Teile des verpflanzten Stückes sind auch hier wohl erhalten, die zentralen der Nekrose anheimgefallen. Diese nekrotischen Massen sind durchsetzt mit zahlreichen roten Blutkörperchen, die aus den in das Transplantat hineingewucherten jungen Blutgefässen stammen müssen. Hier und dort treten in diesen nekrotischen, mit Blut durchsetzten Massen grosse dünnwandige Gefässe auf. Die nekrotischen Partikel sind hier weniger dicht; es scheint ein Teil weggeschafft zu sein. Die erhaltene Randzone des Transplantates ist relativ nicht mehr so breit wie in dem vorigen Präparate. Die Schläuche sind an ihrem blinden Ende, das stets peripher gelegen ist, erweitert. In den Parenchymzellen der erweiterten Endstücke finden sich zahlreiche Mitosen, besonders dort, wo reichlich neue Kapillaren vorhanden sind. Letzteres ist leicht erklärlich, weil dort die Ernährungsverhältnisse der Zellen am besten geregelt sind. Auch fand ich in einem Ausführungsgang, der in dem peripheren Teile erhalten geblieben war, eine Mitose. Im Zentrum dagegen sind auch hier sowohl Parenchym wie Ausführungsgänge zugrunde gegangen. In der erhaltenen Randzone sind die Mitosen zahlreich im peripheren Teil der Schläuche zu sehen, sehr selten im zentralen. An den blinden Enden der Tubuli sieht man oft Knospen und kolbenartige Auftreibungen, die herbeigeführt sind durch Vermehrung der Parenchymzellen in den Schläuchen. Die Kerne in den Parenchymzellen sind vielfach vergrössert und sehr chromatinreich, ein Zeichen der bevorstehenden Teilung. Langerhanssche Inseln habe ich in der erhaltenen Randzone nicht nachweisen können.

Also sehen wir auch in dieser Phase der Transplantation zentrale Nekrose und Erhaltenbleiben der peripheren Teile. Ferner Wachstumserscheinungen, und zwar in den peripheren Teilen des erhaltenen Gewebes weit lebhafter als in den zentral gelegenen. Dieses Wachstum geht aus von den Parenchymzellen; nur einmal



war eine Mitose in einem der in der erhaltenen Zone sehr spärlich vorhandenen Ausführungsgänge zu beobachten.

Ein weiteres Präparat zeigt den Stand der Transplantation nach 11 Tagen.

3. *Rana fusca* ♂. Von demselben Fang wie 1 und 2. Vor der Operation ohne Futter. Am 8. März 1910 wurde in gewohnter Weise autoplastisch ein Stück Pankreas auf das Peritoneum parietale transplantiert. Am 19. März 1910 wurde das Tier getötet. Das Transplantat auf der Bauchwand sitzt fest auf. Es wird excidiert und in Flemmingscher Flüssigkeit konserviert.

Bei der mikroskopischen Untersuchung ergibt sich, dass peripher Pankreasgewebe reichlich vorhanden ist: die zentrale Nekrose ist aber zum allergrössten Teil verschwunden. An ihre Stelle ist ein lockeres, zellreiches Bindegewebe getreten, in welches hinein von der Peripherie nach dem Zentrum zu einzelne Pankreas-schläuche gewuchert sind. Die Randzone ist im Vergleich mit den vorigen Präparaten bedeutend breiter geworden und es zeigt sich, dass dies auf eine Neubildung von Pankreasgewebe zurückzuführen ist. Die bereits im vorigen Präparat sichtbaren Wachstumserscheinungen im peripher gelegenen Parenchym sind lebhafter geworden: sie haben neue Alveolen, die sich seitlich von den alten abzweigen, entstehen lassen und die alten selbst erweitert und verlängert. Die Proliferation ist im Momente der Tötung des Tieres besonders lebhaft gewesen. In den peripheren Parenchymzellen sieht man sehr viele Mitosen: die wenigen Ausführungsgänge, die erhalten sind, zeigen ebenfalls Proliferation ihres Epithels, aber bei weitem nicht so lebhaft wie das Parenchym. Die Epithelsprossung von seiten der Ausführungsgänge beobachtete ich hauptsächlich nach dem jungen Bindegewebe zu, das an Stelle der Detritusmassen im Zentrum des Transplantates getreten ist. Ich habe nie beobachten können, dass sich ihr Epithel in Parenchym umwandelte. Noch eine andere Eigentümlichkeit habe ich an diesem Präparate wahrgenommen. Die Zellen, alte sowohl wie neue, waren zum Teil mit Sekretkörnchen gefüllt. Diese Beobachtungen habe ich an den beiden vorher besprochenen Versuchstieren nicht machen können. Das Protokoll verzeichnet, dass das Tier nach Heilung der Wunden gefüttert wurde. Den Verdauungszustand des Tieres bei der Tötung habe ich leider nicht verzeichnet. Eine andere Eigentümlichkeit ist die, dass die



Lumina einiger Randalveolen sich bereits mächtig erweitert haben, sie sind wohl doppelt so breit als die gewöhnlichen Parenchymzellen. Die diese Lumina begrenzenden Parenchymzellen sind stark abgeplattet. Es ist dies in den Präparaten nur noch selten zu sehen; doch möchte ich mit Rücksicht auf das Folgende bereits hier darauf hinweisen. Von dem Detritus ist, wie oben schon bemerkt, nicht viel mehr übrig. Man sieht in dem an seine Stelle getretenen lockeren Bindegewebe noch vereinzelt mit Safranin intensiv gefärbte Brocken. In dem Bindegewebe sieht man besonders nahe dem erhaltenen Gewebe vereinzelt erhaltene, normal aussehende Parenchymzellenkerne. Einmal sah ich darin eine mangelhaft ausgebildete Mitose. Langerhanssche Inseln waren auch in diesem Präparate nicht zu sehen.

Die in den Parenchymzellen, den alten sowohl wie den neugebildeten, vorhandenen Sekretkörnern kann man auf zweifache Weise erklären. Einmal können zur Zeit der Transplantation die Zellen mit diesen Granula gefüllt gewesen sein. In diesem Falle verteilt sich das im Protoplasma vorhandene Sekret bei der Mitose auf die beiden neuentstehenden Zellen, wie ich das bei normalem Pankreas sehr oft beobachten konnte. Dann ist es auch möglich, dass die Sekrettröpfchen erst nachträglich in den alten wie den neuen Zellen des Transplantates entstanden sind. Wie oben erwähnt, fiel bei Herausnahme des Transplantates auf, dass dasselbe kleiner geworden war. Ich glaube dies darauf zurückführen zu müssen, dass nach Wegschaffung der Detritusmassen das Transplantat in toto sich um das junge, die im Zentrum befindliche Höhle ausfüllende Bindegewebe zusammenzog oder bei dessen Schrumpfung nach der Mitte hin gezogen wurde.

In dem beschriebenen Stadium sind die Verhältnisse also kurz folgende: lebhafte Neubildung von seiten des peripher erhaltenen Parenchyms, peripher lebhafter als zentralwärts. Ersatz des Detritus im Zentrum des Transplantates durch Bindegewebe; spärliche Proliferation von seiten der wenigen, erhaltenen Ausführungsgänge; Vorhandensein von Sekretkörnern in den Parenchymzellen; Fehlen der Langerhansschen Inseln.

Ein weiteres Stadium der Transplantation zeigt folgendes Präparat:

4. *Rana fusca* ♂. Vor der Operation ohne Futter; operiert am 8. Februar 1910. Es wurde eine autoplastische Transplantation

auf das Peritoneum parietale mittels einer Brücke ausgeführt. Am 7. März 1910 wurde das Tier getötet. Es hatte reichlich Nahrung bekommen und auch gut verdaut. Der Magen ist bei der Tötung prall gefüllt. An der linken Bauchwand findet sich eine etwa linsengrosse Wucherung, die in Flemmingscher Flüssigkeit konserviert wird. Verwachsungen waren hier nicht vorhanden.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt peripher Parenchym, doch ist dies im Vergleich mit dem vorigen Präparate sehr verändert. Die schon bei diesem erwähnte Erweiterung der Lumina der peripherwärts gelegenen Alveolen hat hier sowohl an Zahl als auch an Grösse zugenommen. Sehr viele Alveolen am Rande des Transplantates haben die Form von Kugeln angenommen. Das Lumen ist maximal erweitert und bildet den Hauptteil dieser Kugeln. Die Wand derselben wird von stark abgeplatteten Zellen gebildet. Die Abplattung ist oft so stark, dass der Protoplasmaleib der Zelle zu einem sehr schmalen Streifen ausgezogen ist, in dessen Mitte der ebenfalls stark abgeplattete Kern liegt. Die eigentümlich erweiterten Alveolen finden sich vorzugsweise im peripheren Teil der Neubildung, weniger in dem zentral gelegenen Teil. Mitosen sind nicht so zahlreich im Parenchym vorhanden wie im vorigen Präparate, aber immer noch reichlich. In den spärlich vorhandenen Ausführungsgängen fand ich hier keine Wachstumserscheinungen. Auch der zentrale Teil des Transplantates hat Veränderungen erfahren. Das Bindegewebe ist zum grössten Teil von Blutmassen durchsetzt. Es verschwindet stellenweise unter der Menge der roten Blutkörperchen vollständig. Ungefähr in der Mitte des Transplantates befindet sich eine grosse Cyste. Nach dem Epithel zu urteilen, ist sie von einem Ausführungsgang entstanden. In dieselbe hinein haben sich grosse Blutmassen ergossen, so dass die Cyste von Blut fast vollständig gefüllt ist. In der Cystenwand sind lebhaft Mitosen, ein Zeichen der Vergrösserung der Cyste. Unter dem Druck ihrer Wand beim Wachstum scheint das umgebende Gewebe grösstenteils zur Atrophie gebracht worden zu sein. Was das Verhältnis der Grösse des erhaltenen Parenchyms zu der des Transplantates angeht, so ist die Menge desselben im Vergleich mit den vorigen Präparaten sehr gering. Dabei geht, wie sich aus diesem Präparat ergibt, vom Zentrum nach der Peripherie eine fortschreitende

Atrophie des neugebildeten Parenchyms vor sich. Dieser scheint die Neubildung auf die Dauer nicht standhalten zu können. Langerhanssche Inseln sind auch hier nicht zu sehen.

Es zeigt sich also auch hier wieder zentral Nekrose, peripher Erhaltenbleiben der Alveolen und Wachstum, ausgehend von den Parenchymzellen. Ferner starke Erweiterung der peripheren Alveolen. Vom Zentrum zur Peripherie hin macht sich eine Atrophie des Parenchyms bemerkbar; diese schreitet anscheinend schneller fort, als das periphere Parenchym zu wachsen vermag. Ausserdem ist eine Cystenbildung im Zentrum des Transplantates aufgetreten.

In ähnlicher Weise verliefen die Autotransplantate in den Rückenlymphsack, sowie die Homoiotransplantationen.

Um über das endgültige Schicksal der Transplantate Aufschluss zu erhalten, habe ich Versuche von längerer Dauer angestellt, die zurzeit noch nicht abgeschlossen sind. Bei einem Triton fand ich 49 Tage nach der Transplantation eines Pankreasstückchens auf das Peritoneum parietale das Transplantat in seiner ursprünglichen Grösse vor. Der grösste Teil des Transplantates bestand aus wohlausgebildeten grossen Parenchymzellen, in denen vielfach noch Mitosen vorhanden waren, ein kleinerer Teil aus Bindegewebe, in das Epithelzellen von unbestimmtem Charakter eingelagert waren. Irgendwelche Degenerationserscheinungen waren nicht zu sehen, auch keine Erweiterung der Alveolen wie im vorigen Präparat.

Im vorigen sind die zum Verständnis des Verlaufs der Transplantation nötigen wichtigsten Phasen geschildert worden. Das Alter der einzelnen Stadien kann natürlich nur einen annähernden Maßstab abgeben. Es ist selbstverständlich, dass die Wachstumserscheinungen in einem Transplantat in erster Linie abhängig sind von der Gunst oder Ungunst der Bedingungen, die das Transplantat auf seiner neuen Unterlage findet. Sind diese für eine rasche Gefässversorgung des Transplantates von der Unterlage her günstig, so werden Wachstumserscheinungen in demselben eher auftreten, als wenn diese Versorgung längere Zeit ausbleibt. Einen Gradmesser für die mehr oder weniger günstigen Verhältnisse, die das Transplantat auf dem neuen Boden findet, scheint mir die relative Grösse der Nekrose im Transplantat zu sein. Diese ist von der Ernährung abhängig; die Ernährung aber hängt ab von

der Zeit, in welcher nach der Überpflanzung das Transplantat mit Gefässen versorgt wird. Tritt die Verbindung des Transplantates mit der Unterfläche schnell ein, so wird das Transplantat früh mit Gefässen versorgt; es verfällt weniger Gewebe der Nekrose; lässt sie länger auf sich warten, so bleibt die Gefässversorgung länger aus; die Nekrose wird grösser. Es ist daher klar, dass ein frühzeitig gut ernährtes Transplantat von 5 Tagen bereits mehr Wachstumserscheinungen zeigen kann, als ein schlecht ernährtes mit etwa 7 Tagen. Insofern kann also die Zeit des Bestehens des Transplantates kein unbedingter Maßstab für die Proliferationserscheinungen sein und umgekehrt.

Nach den vorhin geschilderten Versuchen ist der Verlauf der Vorgänge bei der Transplantation folgender: Nach Anheftung des Transplantates auf die angefrischte Unterlage wird das überpflanzte Stück durch eine Schicht geronnenen Blutes auf der Unterlage fixiert. Diese Blutschicht breitet sich in geringerem Maße über das ganze Transplantat aus. In die das Transplantat mit der Unterlage verbindende Blutschicht wuchert schon früh zartes, junges Bindegewebe, das seinen Ursprung von der angefrischten Bauchwand nimmt. Zur selben Zeit sprossen von der Unterlage her Kapillaren in die Blutschicht und überziehen die Oberfläche des Transplantates mit einem Gefässnetz. Von diesen netzförmigen Kapillaren ziehen Äste von der Peripherie des Transplantates nach dem Zentrum zu, und zwar benutzen sie als Weg die Lücken zwischen den Alveolen, also denselben Weg, den die Blutkapillaren auch bei der normalen Drüse ziehen. Auf diese Weise bekommen die peripheren Teile eine neue Blutversorgung. Für das Zentrum des Transplantates kommt diese jedoch zu spät. Die Zellen sind zu lange von der Nahrungszufuhr abgeschnitten gewesen; auch haben sie ihre eigenen Stoffwechselprodukte nicht fortschaffen können; sie sind der Nekrose anheimgefallen. Die Zerfallserscheinungen zeigen sich in verschiedener Form. Man sieht einfache Atrophie der Zellen neben Chromatolyse und fettiger Degeneration. Die Zellen werden klein, sie schrumpfen; die Kerne nehmen die verschiedenartigsten Formen an. Das Chromatin schwindet. Schliesslich ist von der ganzen Zelle nur noch ein schwacher Zellkontur zu sehen, der dann auch bald verschwindet. In anderen Zellen zerfällt das Chromatin, beziehungsweise der ganze Kern in kleine Kügelchen, die gierig Safranin aufnehmen.

In wieder anderen zeigen sich im Protoplasma reichlich schwarze Körnchen, ein Zeichen der fettigen Degeneration. Der grösste Teil des auf diese Weise zugrunde gegangenen Bezirkes erscheint schliesslich als eine homogene Masse, die resorbiert wird. Ein anderer Teil scheint auf dem Wege der resorptiven Verfettung weggeschafft zu werden. In verschwindender Menge sieht man auch Leukocyten und junge Bindegewebszellen sich mit Zerfallsprodukten beladen. An Stelle des Detritus tritt ein junges, sehr zellreiches Bindegewebe. Auch grössere Blutgefässe finden sich ein. An der Peripherie machen sich inzwischen Wachstumserscheinungen bemerkbar. Man sieht zahlreiche Mitosen in den Parenchymzellen, besonders in unmittelbarer Nähe der Kapillaren. Die Alveolen erweitern sich in ihren peripheren Teilen infolge Vermehrung der die Wand bildenden Elemente und treiben Knospen. Diese scheinen zunächst solid zu sein; erst sekundär scheint das Lumen sich auszubilden. Auch in den wenigen Ausführungsgängen treten Mitosen auf, doch nur in geringer Zahl. Das Wachstum des Parenchyms schreitet peripherwärts lebhaft fort, nach dem Zentrum zu in ganz geringem Maße. Dabei erweitern sich die peripheren Alveolen teilweise ganz gewaltig. Sie gleichen oft förmlichen Kugeln. Die Wandzellen sind in höchstem Maße abgeplattet, einschliesslich der Kerne. Diese Erscheinung scheint eine vorübergehende zu sein, sie betrifft nur immer periphere Alveolen. Wenn diese erweiterten Schläuche Knospen gebildet haben, geht die Erweiterung bis zu einem gewissen Grade zurück. Ich glaube dieselbe auf eine Sekretstauung in den Alveolen zurückführen zu müssen. Die Bilder entsprechen denen, die bei der Regeneration als durch Stauung hervorgerufen beschrieben sind; nur waren sie dort nicht so hochgradig. Bei Transplantation von Drüsen mit innerer Sekretion finden sich diese Erweiterungen nach den Schilderungen der betreffenden Autoren nicht; hier kann das Sekret ins Blut abgegeben werden. — Mit dem fortschreitenden Wachstum an der Peripherie ist ein verstärktes Wachstum des im Zentrum befindlichen Bindegewebes verbunden. Das nach dem Zentrum zu gelegene Parenchym geht allmählich zugrunde; es wird von Bindegewebe durchwachsen. Ob nun die Bindegewebswucherung primär ist, ob also durch dieselbe das Pankreasgewebe zugrunde gerichtet wird, oder ob das Parenchym aus irgend einem Grunde zuerst zugrunde geht, die Bindegewebswucherung

also sekundär ist, vermag ich nicht zu sagen. Aus den erhalten gebliebenen Ausführungsgängen können sich Cysten bilden. In einer solchen Cyste fand sich eine grosse Blutmasse. Die Wucherung des zentralen Bindegewebes und das Zugrundegehen der zentralen Partien des Parenchyms überwiegen auf meinen Präparaten von 28 Tagen die Proliferation an der Peripherie. Die Frage, ob das transplantierte Stück auf diese Weise schliesslich ganz zugrunde geht, oder ob es erhalten bleibt und sich eventuell vergrössert, vermag ich zurzeit noch nicht zu entscheiden. Die sich darauf beziehenden Versuche sind noch nicht zu Ende geführt. In einem Stadium von 49 Tagen fand sich, wie vorhin schon erwähnt, das Pankreasstückchen noch wohl erhalten.

Langerhanssche Inseln habe ich weder im zugrunde gehenden Gewebe, noch im erhalten gebliebenen und neugebildeten erkennen können. Ssobolew<sup>1)</sup> fand bei einem Stadium der Transplantation, wo alles Parenchymgewebe bereits geschwunden war, noch eine Anzahl von Inseln vor. Er ist geneigt, dies so zu erklären, dass die Langerhansschen Inseln Organe mit innerer Sekretion sind und infolgedessen erhalten bleiben, während das Parenchym wegen Mangel an abführenden Wegen zugrunde gehen müsse. Ich will an dieser Stelle nicht näher auf die Angaben Ssobolews eingehen und an anderer Stelle darauf zurückkommen.

Zu den Beobachtungen Kyrles<sup>2)</sup> stehen meine Beobachtungen insofern in Widerspruch, als nach Kyrle alles Parenchym zugrunde geht und von den erhalten gebliebenen Ausführungsgängen die Regeneration von Parenchym erfolgt. Das trifft bei meinen Präparaten nicht zu. Allerdings liegt auch ein Unterschied zwischen beiden Versuchsarten. Kyrle transplantierte in die Milz. Es war also das transplantierte Stück von allen Seiten dem Druck des umgebenden Milzgewebes ausgesetzt. Es wäre denkbar, dass unter diesem beständigen Druck das zarte Parenchym zugrunde gerichtet worden ist und nur die widerstandsfähigeren Ausführungsgänge erhalten geblieben sind. Dass sich aus Ausführungsgängen Parenchym entwickle, wie Kyrle dies bei seinen Transplantationen beschreibt, habe ich nie beobachten können. Aus der von Kyrle beigelegten Fig. 5 lässt sich der

<sup>1)</sup> l. c.

<sup>2)</sup> l. c.



Charakter der neugebildeten Zellen nicht erkennen. Das ganze Regenerat geht schliesslich dadurch zugrunde, dass sich in der Umgebung Bindegewebe entwickelt und das Parenchym vernichtet. Nach Kyrle wäre also die Bindegewebswucherung das primäre.

Ich möchte es nicht unterlassen, zu erwähnen, dass jüngst M. Nussbaum<sup>1)</sup> entsprechende Vorgänge wie ich bei der Pankreastreansplantation bei Hodentreansplantation gefunden hat. Auch er berichtet, dass die peripheren Teile erhalten bleiben, die zentralen der Nekrose verfallen. Auch dort geht das Wachstum aus von den in der Peripherie erhalten gebliebenen Spermatogonien.

Die Vorgänge, wie ich sie bei Transplantation des Pankreas beobachtete, stimmen also überein mit den Vorgängen, wie sie für zwei andere Drüsen, die Thyreoidea und den Hoden, in zwei anderen Untersuchungen festgestellt worden sind.

Wenn ich nochmals meine Beobachtungen über die Transplantation kurz zusammenfasse, so ergibt sich folgendes: Bei der Transplantation kleiner Pankreasstückchen tritt zentral Nekrose auf; peripher bleiben die Schläuche erhalten. Es ist eine Neubildung von Parenchym im Transplantat möglich, und zwar geht sie aus von den in der Peripherie erhalten gebliebenen Parenchymzellen, nicht von den Ausführungsgängen.

Die vorhin besprochenen Transplantationen wurden sämtlich an Tieren ausgeführt, die vorher einige Zeit gehungert hatten, so dass Magen und Darmtraktus leer waren. Das Pankreas befand sich also bei diesen Tieren im Zustand der Ruhe, es war bei der Transplantation kein aktivierter Pankreassaft in der Drüse vorhanden. Es blieb zu untersuchen, ob bei einem Organ, das in seinem physiologischen Verhalten so eng mit dem Verdauungszustand verknüpft ist, der durch die Verdauung geschaffene veränderte physiologische Zustand der Drüse von Einfluss auf die Transplantation sei oder nicht. Besonders geeignet erscheinen für derartige Versuche Tiere, die eine sich lang hinziehende Verdauung haben; dies ist beim Frosch und beim Triton der Fall.

Die Versuche wurden so angestellt, dass Frösche und Tritonen abends mit einem mässig grossen Stück Fleisch gefüttert wurden.

<sup>1)</sup> Pflügers Archiv, Bd. 126, p. 519, 1909.



Am nächsten Morgen wurde die Operation in gewohnter Weise vorgenommen, die sich hier wegen des stark gefüllten Magens allerdings bedeutend schwieriger gestaltete. Es wurde auch hier auf das Peritoneum parietale transplantiert. Fünf Tage p. o. wurde das erste Tier getötet. Die Wunde war gut verheilt, das Transplantat sass auf der Unterlage fest auf und war mit geringen Blutgerinnseln bedeckt. Es wurde mit der darunter befindlichen Muskulatur entfernt und in Flemmingscher Flüssigkeit fixiert. Der mikroskopische Befund war folgender: Das Transplantat ist bereits durch Blutgefässe mit der Unterlage in Verbindung gesetzt. In seinem Aussehen aber weicht es sehr von einem gleichaltrigen Transplantat bei einem Hungertier ab. Die Zellen haben zum Teil ihre voluminöse Form verloren; im Protoplasma sieht man allenthalben homogene, rundliche oder ovale, mit Flemmingscher Flüssigkeit sich schwarzgrau färbende Schollen, die grösser sind als die sonst in den Zellen vorkommenden Fettröpfchen, auch eine unregelmässigere Gestalt besitzen. Die Struktur des Protoplasma ist dabei in den meisten Zellen schon vollständig verloren gegangen; diese Erscheinungen treten ziemlich gleichmässig im ganzen Transplantat auf, besonders auch an der Unterfläche, dort, wo das Transplantat aufsitzt und wo die Gefässe hineinsprossen. Das Bindegewebe der Alveolen tritt sehr deutlich hervor. Hier und da sieht man bereits Alveolarkörbe, in denen von Zellen nichts mehr übrig ist als einige Kernbrocken. In anderen Zellen ist vom Protoplasma nichts mehr zu sehen, auch die in ihm anderweitig vorhandenen schwärzlichen Schollen sind verschwunden, während nun im Kern derartige Schollen sichtbar werden. Das Chromatin des Kerns schwindet dabei allmählich vollkommen; die Zelle färbt sich schlecht. Schliesslich finden sich in diesem Präparat auch Alveolarkörbe, in denen von der früher darin gelegenen Zelle nichts mehr vorhanden ist, auch nicht die scholligen Massen. Diese leeren Stellen werden vielfach später durch Blut ausgefüllt. In den in dem Transplantat vorhandenen Ausführungsgängen finden sich die vorhin geschilderten Veränderungen nicht: nur hier und da sieht man einige Fettröpfchen.

Dieselben Erscheinungen finden sich, aber in noch erhöhterem Maße, bei einem Transplantat von 11 Tagen. Hier tritt besonders die Intaktheit der Ausführungsgänge gegenüber dem Parenchym

sehr deutlich hervor. Die Degenerationsprozesse schreiten weiter fort. An den erhaltenen Ausführungsgängen zeigen sich bereits Ausbuchtungen.

In einem Transplantat von 9 Tagen sah ich die Degenerationserscheinungen bereits weiter fortgeschritten als in einem Stadium von 11 Tagen. Fast das ganze Parenchym war verschwunden; an einzelnen Stellen fand ich einige wenige Parenchymzellen zu kleinen Häuflein angeordnet, anscheinend ohne Veränderungen. Die Ausführungsgänge waren gut erhalten und zeigten einige Mitosen.

In einem Transplantat von 21 Tagen besteht fast das ganze überpflanzte Stück aus jungem Granulationsgewebe; nur an einer Ecke findet sich, durch Bindegewebe abgekapselt, ein Rest von erhaltenem Pankreasgewebe. Die Alveolen zeigen starke Stauungserscheinungen; die einzelnen Zellen enthalten noch Zymogenkörnchen. In anderen gleichalten Transplantaten findet sich von dem Parenchym keine Spur mehr, das ganze Transplantat besteht aus Granulationsgewebe. Die Ausführungsgänge sind intakt.

Bei Transplantation auf der Höhe der Verdauung findet sich also im Vergleich mit den Transplantationen beim Hungertier ein gewaltiger Unterschied hinsichtlich des Erfolges der Transplantation. Bei Transplantation auf der Höhe der Verdauung geht das überpflanzte Pankreasparenchym entweder ganz oder zum allergrössten Teil zugrunde, und nur die Ausführungsgänge bleiben erhalten. Da in ganz genau derselben Weise operiert wurde wie beim Hungertier, wo Parenchym und Ausführungsgänge erhalten bleiben, so legt gerade der Umstand, dass bei Transplantation während der Verdauung die Ausführungsgänge intakt bleiben, das Parenchym aber zugrunde geht, den Gedanken nahe, dass die Ursache zu diesem Untergang der sekretorischen Elemente in dem durch die Verdauung veränderten physiologischen Zustand der Pankreaszellen selbst zu suchen ist. Bei der Verdauung wird bekanntlich der Pankreassaft aktiviert und ihm dadurch eine verdauende Wirkung zuteil. Nun wissen wir, dass im Pankreas selbst in situ beim lebenden Individuum Nekrose auftreten kann, und zwar kommt diese nach Brugnattelli<sup>1)</sup> dadurch zustande, dass die Fermente des Pankreas auf die Pankreaszellen eine verdauende Wirkung

<sup>1)</sup> Brugnattelli, E. Boll. Soc. med. - chir. Pavia 1909. (Referat im Centralblatt für Pathologie, 1910, Nr. 21.)

ausüben, wenn durch gewisse Einflüsse die Widerstandsfähigkeit dieses Organes gegen die Fermente beeinträchtigt wird. Ich glaube nun die oben beschriebenen Degenerationserscheinungen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit der fettigen Degeneration haben, als Verdauungsprozesse ansprechen zu müssen. Derartige Erscheinungen habe ich bei der Degeneration in Regenerations-, Transplantations- und Unterbindungsversuchen nie gefunden. Dass bei diesem Transplantationsverfahren Selbstverdauungsprozesse leicht auftreten können, ist nach dem vorhin Gesagten leicht ersichtlich. Es ist klar, dass in dem Momente der Transplantation der Pankreassaft aktiviert war; andererseits ist es sicher, dass das von dem Pankreas zum Zwecke der Transplantation entfernte und auf eine neue Grundlage gebrachte Transplantat in seiner Widerstandskraft geschwächt ist, zumal die Versorgung mit neuen Gefässen erst in gewisser Zeit vor sich geht. Der aktivierte Pankreassaft kann also auf das transplantierte Gewebe gewissermaßen wie auf ein totes Gewebe einwirken. Dieser verdauenden Wirkung erliegt das Transplantat; die Parenchymzellen verfallen der Selbstverdauung. Anders ist es mit den Ausführungsgängen. Ihre Epithelien besitzen keine verdauenden Fermente, und diejenigen der Drüsen kommen nicht an sie heran; sie bleiben infolgedessen erhalten.

Die Aktivierung des Pankreassaftes kann man auf zweifache Weise erklären; beide Erklärungsarten sind nicht von gleicher Bedeutung für das Transplantat. Die eine ist die, dass die Pankreassekretion auf dem Nervenwege zustande kommt und reflektorisch vom gefüllten Magen aus angeregt wird. Trenne ich also in einem bestimmten Stadium der Verdauung ein Stückchen von der Pankreasdrüse und bringe es durch Transplantation auf eine neue Unterlage, so entziehe ich dieses Stück dem weiteren Einfluss der „Sekretionsnerven“, es bleibt mithin das nicht aktivierte Zymogen inaktiv, und es kann an der Selbstverdauung des Drüsenstückes nicht teilnehmen. Die zweite Theorie des Zustandekommens der Pankreassekretion ist die von Bayliss und Starling.<sup>1)</sup> Diese Forscher sind auf Grund ihrer Versuche zu folgender Anschauung gelangt. Beim Eintritt der angedauten Speisen aus dem Magen ins Duodenum bildet sich durch Einwirkung der

<sup>1)</sup> Journal of Physiology, Bd. 28, p. 325.

Speisen auf die Duodenalschleimhaut ein „Hormon“, das Sekretin. Dieses Sekretin wird resorbiert, gelangt in die Blutbahn und wird vom Herzen aus mit dem Blute durch den ganzen Körper verteilt. Auf diese Weise gelangt das Sekretin auch zum Pankreas, und es soll so die Aktivierung der Fermente und die Sekretion auslösen. Falls diese Theorie zu Recht besteht, ist sie nicht ohne Einfluss auf das Transplantat. In vorliegendem Falle ist im Moment der Entfernung des zu transplantierenden Stückes mindestens ein Teil des vorhandenen Zymogens aktiviert gewesen. Während nach der ersten Theorie nun aber das Transplantat auf seiner neuen Grundlage jedem Einflusse einer weiteren Aktivierung von Zymogen entzogen ist, wirkt nach der zweiten Theorie der aktivierende und die Sekretion anregende Stoff, das Sekretin, auch auf der neuen Unterlage auf das Transplantat weiter. Denn da das Tier den Magen bei der Operation noch gefüllt hat und die Verdauung bei Fröschen und Tritonen sich lange hinzieht, so wird andauernd Sekretin in den Kreislauf gebracht, und dieses gelangt auf dem Wege der Blutbahn auch zu dem Transplantate, das auf einer angefrischten Unterlage fixiert ist. Es wird auf diese Weise schliesslich alles in der Zelle im Moment der Transplantation noch vorhandene Zymogen aktiviert werden, und die selbstverdauende Wirkung wird so eine viel stärkere und sicherere sein.

Die Frage, ob eine derartige Weiterwirkung von Sekretin auf das transplantierte Stück stattfindet, liesse sich vielleicht in der Weise entscheiden, dass man bei Tieren, die eine schnelle Verdauung haben, nüchtern transplantierte und dann nach beendeter Operation gleich füttern würde. Vielleicht scheitert aber ein derartiger Versuch daran, dass die Tiere die ihnen gleich nach erfolgter Laparotomie zugeführte Nahrung sofort wieder von sich geben. Ich habe wenigstens bei Fröschen und Tritonen die Erfahrung gemacht, dass dieselben, auch wenn ohne Narkose operiert war, die ihnen gleich nach der Operation gereichte Nahrung bald wieder auswürgten. Leider fehlte mir die Zeit, die Frage zum Abschluss zu bringen.

Aus den vorliegenden Versuchen glaube ich den Schluss ziehen zu müssen, dass der physiologische Zustand des Pankreas bei der Transplantation nicht ohne Einfluss auf das Gelingen derselben ist. Der günstigste Moment für das Gelingen der Transplantation ist der nüchterne Zustand des Tieres, wo Magen und

Darm leer sind, die Zeit, wo aktivierter Pankreassaft nicht vorhanden ist. Ist das Zymogen zur Zeit der Transplantation bereits aktiviert, so tritt eine mehr oder weniger umfangreiche Selbstverdauung des Parenchyms ein. Die Ausführungsgänge werden von dieser Verdauung nicht betroffen.

Die Beobachtung Kyrles, dass bei der Transplantation in die Milz alles Parenchym zugrunde gehe und nur die Ausführungsgänge erhalten bleiben, könnte also auch auf diese Weise eine Erklärung finden; doch ist bei Kyrle über den Verdauungszustand der Tiere bei der Operation und nach derselben nichts angegeben.

Nicht ausser acht zu lassen bei einer Beurteilung der von den Resultaten anderer Autoren abweichenden Ergebnisse meiner Versuche ist die Verschiedenheit der Versuchsobjekte. Man wird das Verhalten der Warmblüter nicht direkt mit dem der Kaltblüter vergleichen können.

Zum Schlusse möchte ich meine Ergebnisse kurz zusammenfassen.

1. Nach Exzision eines grösseren Pankreasstückes bei Fröschen und Tritonen ist ein Wiederersatz des verloren gegangenen Gewebes möglich.
2. Dieser Ersatz wird geliefert von den Parenchymzellen, nicht von den Ausführungsgängen.
3. Das Pankreasgewebe lässt sich mit Erfolg in kleinen Mengen beim völlig nüchternen Tier transplantieren. (Magen und Darm müssen leer sein.) Für wie lange Zeit dieser Erfolg anhält, kann ich zurzeit noch nicht sagen.
4. Bei Transplantation auf der Höhe der Verdauung tritt eine mehr oder weniger umfangreiche Selbstverdauung des Parenchyms ein; die Ausführungsgänge bleiben intakt.
5. An den bei nüchternen Tieren transplantierten Stückchen treten Wachstumserscheinungen auf, und zwar gehen diese aus von den in der Peripherie erhalten gebliebenen Parenchymzellen; im Zentrum des Transplantates tritt Nekrose ein.
6. Weder bei der Regeneration, noch bei dem Wachstum nach Transplantation waren bis zu dem Zeitpunkte, bis zu dem ich die Vorgänge verfolgte, in dem neugebildeten Parenchym Langerhanssche Inseln zu finden.

Zur Durchführung der in vorstehender Arbeit beschriebenen Versuche wurde mir durch gütige Vermittelung von Herrn Professor Nussbaum eine Unterstützung aus der Elisabeth-Thompson-Stiftung zuteil. Ich spreche hierfür der Verwaltung der Stiftung, sowie Herrn Professor Nussbaum meinen herzlichsten Dank aus. Ferner sei es mir gestattet, dem früheren Assistenten am Biologischen Laboratorium zu Bonn, jetzigen Privatdozenten in Marburg, Herrn Dr. Harms, für das rege Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte, und für die freundliche Unterstützung bei den Versuchen herzlichst zu danken.

## Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

Die Präparate wurden sämtlich in Flemmingscher Flüssigkeit fixiert, 7,5  $\mu$  dick geschnitten und mit Safranin gefärbt. Die Figuren wurden in der Höhe des Objekttisches mit dem Abbéschen Zeichenapparat gezeichnet.

- Fig. 1. Aus einem Regenerat von 12 Tagen. Es ist das zugrunde gegangene Gewebe von der Schnittfläche weggeschafft, hier und da sieht man noch zwischen den erhaltenen Zellen einige Zellüberreste (r), über der Schnittfläche eine dünne Schicht Fibrin (F). In der ersten Zellreihe liegt eine Mitose in einer Parenchymzelle. Vergrößerung: Zeiss, Obj. F, Ok. 2 $\frac{1}{2}$ .
- Fig. 2. Aus einem Regenerat von 18 Tagen. (Teil der in der Textfigur abgebildeten Neubildung.) Die neugebildeten Alveolen sind zum Teil noch ohne Lumen. Die Zellen haben bereits die charakteristische Form der Parenchymzellen; Sekretkörnchen sind noch nicht vorhanden. Daher erscheinen die jungen Zellen heller als die alten. An dem unteren Schlauche ist bereits die Bildung einer Knospe angebahnt (K). An zwei Stellen sieht man eine Mitose. Die neugebildeten Alveolen sind in ein junges Bindegewebe (B) eingelagert, in dem amöboide mit Detritusmassen beladene Zellen (Z) liegen. Vergrößerung: Zeiss, Obj. F, Ok. 1.
- Fig. 3. Aus einem Regenerat von 21 Tagen. Man sieht eine neugebildete Alveole mit erweitertem Lumen. An der unteren Seite ist das Epithel des Schlauches zweischichtig. Hier beginnt an der Stelle, wo die Mitose gelagert ist, die Bildung einer Knospe. Die junge Alveole unterscheidet sich ebenso wie auf Fig. 2 durch das helle Aussehen ihrer Zellen von den alten. Vergrößerung: Zeiss, Obj. F, Ok. 1.
- Fig. 4. Aus einem Regenerat von 27 Tagen. Das Präparat zeigt starke Stauungserscheinungen. Die Lumina sind maximal erweitert, die Schläuche in toto stark gedehnt. Die Zellen selbst haben dabei entsprechend wenig gelitten, wie aus der Unversehrtheit der schönen, grossen Kerne hervorgeht. Die Tunica propria hat hier wegen ihrer Zartheit und weil die Schläuche sich noch nicht gegenseitig behinderten, dem Drucke nachgeben können, deshalb sind die Zellen nicht so sehr zwischen Tunica und Lumen gequetscht worden, wie dies bei Stauung im alten Pankreasgewebe der Fall ist. Die Zellgrenzen sind zum Teil geschwunden, das Protoplasma sieht verwaschen aus. In einem weniger gestauten Schlauche ist eine Mitose sichtbar. Vergrößerung: Zeiss, Obj. F, Ok. 2.
- Fig. 5. Querschnitt durch einen neugebildeten Schlauch, dessen Zellen bereits Sekretkörnchen besitzen. Im oberen Teil des Schlauches Vakuolenbildung in einer Zelle.



- Fig. 6. Aus einem Transplantat von 27 Tagen. Sämtliche Schläuche sind neugebildet. Es machen sich bereits Stauungserscheinungen bemerkbar, in dem oberen Schlauche mehr als in den beiden unteren. Rechts oben ist eine Mitose vorhanden.
- Fig. 7. Siehe Text, Seite 13, Regenerationsstadium 9. Fast der ganze auf dem Darm liegende Teil des Pankreas ist eine Neubildung. Die auf dem Regenerat sichtbaren kleinen Höcker entsprechen den am weitesten auswärts liegenden Alveolen. Nach dem Magen, d. h. nach rechts zu, schreitet das Regenerat in verschiedenen Zipfeln vor. In denselben waren noch Wachstumsvorgänge vorhanden. Die Reliefs der Oberfläche, welche nach rechts gegen den Pylorus zu folgen, sind nicht von Pankreasneubildung erzeugt. D, Dünndarm; M, Pylorusteil des Magens; P, Pankreas.

In der Literatur habe ich bisher bei den Amphibien den von mir beschriebenen Zug nicht erwähnt gefunden. Was ein Blick auf die anderen Wirbeltierklassen betrifft, so erscheint es mir denkbar, dass er dem von Kappers so genannten Tractus praethal. cinereus entspricht. Ferner habe ich selbst in meiner Untersuchung über die Riechbahnen, Septum und Thalamus bei *Didelphis marsupialis* (Abh. Senckenberg. Naturforsch. Ges., Bd. 31, Heft 1, 1909) ein Fasersystem beschrieben, das der Lage nach mit dem Tractus praeopticus verglichen werden kann. Es wurde dort Fasciculus supraopticus genannt und den Fasern des zentralen Graues des Sehhügels zugerechnet. Dieser Fasciculus supraopticus verläuft dort im Boden des Recessus opticus dicht oberhalb des Opticus, nimmt seinen Anfang jederseits aus einer Zellanhäufung, dem Ganglion supraopticum frontale, und verliert sich weiter kaudal in Zellanhäufungen, die rechts und links oberhalb des Chiasma neben dem dritten Ventrikel liegen und Ganglia supraoptica caudalia heissen. Das hintere Ende des Fasciculus supraopticus wird untermischt und zum Teil verdeckt durch die Kuppe der Decussatio supraoptica dorsalis. Wie man aus dieser kurzen Beschreibung des Fasciculus supraopticus ersieht, und wie ein Vergleich mit den Abbildungen 1—5 auf Tafel II der erwähnten Abhandlung über *Didelphis marsupialis* des Genaueren ergibt, entsprechen die anatomische Anordnung des Fasciculus supraopticus und die des Tractus praeopticus einander. Ein weiterer Vergleich zwischen beiden Faserzügen ist darin gegeben, dass der Tractus praeopticus stellenweise in zwei Faserzüge zerfällt und auch der Fasciculus supraopticus jederseits als ein geschlossener Faserzug verläuft, also auch hier eine Zweiteilung des ganzen Systems vorliegt, die bei *Bufo* bereits angedeutet ist. Bei anderen Amphibien zerfällt dieses Fasersystem in mehrere einzelne Züge, zeigt keine Geschlossenheit zu einem oder zu zwei Zügen. Vergleicht man den Tractus praeopticus der Amphibien mit dem Fasciculus supraopticus, so liegt weiter die Annahme nahe, dass die Ganglia supraoptica frontalia et caudalia der Marsupialia sich allmählich differenziert haben mögen aus den Zellen um den Recessus praeopticus herum, d. h. aus dem Nucleus praeopticus. Jedenfalls ergibt sich soviel, dass wir in beiden Faserzügen alte Systeme vor uns haben. Der bei den Amphibien erhobene Befund wirft somit ein Licht auf die vergleichende Anatomie und die

Phylogense der Ganglia optica basalia der Säugetiere. Sie soll des genaueren in einer besonderen Arbeit in den Folia Neuro-Biologica dargestellt werden.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel II.

Fig. 1—5. Fünf in fronto-kaudaler Richtung aufeinander folgende Frontalschnitte durch das Gehirn von Bufo, gefärbt mit der Weigertschen Markscheidenfärbung.

Fig. 6. Sagittalschnitt durch den Recessus praeropticus von Bufo, gefärbt mit der Weigertschen Markscheidenfärbung.

#### Bezeichnungen.

- Fig. 1. Recessus praeropticus; Nucleus praeropticus; Tractus praeropticus.  
Fig. 2. Fasern des medialen Vorderhirnbündels; Nucleus praeropticus; Recessus praeropticus; Tractus praeropticus.  
Fig. 3. Cellulae magnae Nuclei praeroptici; Nucleus praeropticus; Recessus praeropticus; Tractus praeropticus; Tractus opticus.  
Fig. 4. Mediales Vorderhirnbündel; Laterales Vorderhirnbündel; Tractus praeropticus; Ventriculus diencephali; Chiasma.  
Fig. 5. Ventriculus diencephali; Postchiasmatische Kreuzung; Ventriculus Hypothalami; Pars hypothalamica des basalen Vorderhirnbündels.  
Fig. 6. Recessus praeropticus; Tractus praeropticus; Chiasma.

Aus dem biologischen Laboratorium der Universität Bonn.

## Zur Entwicklung des *Musculus stapedius* und des Stapes.

Von

Prof. Rud. Eschweiler in Bonn.

Hierzu Tafel III.

Die vorliegende Arbeit bildet eine Fortsetzung und Erweiterung meiner früheren Studien „Zur Entwicklung des schalleitenden Apparates mit besonderer Berücksichtigung des *Musculus tensor tympani*“ in diesem Archiv.<sup>1)</sup> Es möge daher gestattet sein, dass die folgenden Zeilen sich an das dort Gesagte enge anschliessen und die dort gemachten Vorbemerkungen über die Technik und die Art des verwendeten Materials teils übergangen, teils nur ganz kurz wieder berührt werden. Zu der damals benutzten Serie von 14 mm Länge wurde eine solche von einem Embryo von 13 mm angefertigt und intensiver gefärbt — auch mit Kongorot. Es erwies sich, dass bei der Untersuchung der kräftiger tingierten Serie teils hierdurch, teils, weil die Grösse nicht immer im direkten Verhältnis zur Entwicklungsstufe steht, mehr Details zum Vorschein kamen, als bei dem Stadium von 14 mm Länge. Auch scheint die Entwicklung des *Musculus stapedius* kontinuierlicher und gleichmässiger fortzuschreiten als die des *Musculus tensor tympani*. Ausserdem wurde noch eine Serie von einem 16,5 mm langen Embryo, die mit Hämalaun sehr kräftig gefärbt war, zur Kontrolle der Serie von 15,25 mm und zur besseren Überleitung zu dem Stadium von 20,5 mm Länge hinzugezogen. Sie wurde aber nicht detailliert beschrieben, da sie nur eine Bestätigung und Verdeutlichung der mit dem Stadium von 15,25 mm erhaltenen Resultate ergab.

Es möge hier vorweg bemerkt werden, dass die Stelle, an der sich die uns interessierende Entwicklung abspielt, eine räumlich beschränkte ist. Im Gegensatz zu dem Paukenspanner lässt sich bei unseren Embryonen für den Steigbügelmuskel weder die

<sup>1)</sup> Band 63, 1903, S. 150.

Abstammung von einer anderen grossen Muskelgruppe noch eine wesentliche Verlagerung der Anlage nachweisen. Infolgedessen ist die jeweils zu durchmusternde Zahl von Schnitten der Serie viel kleiner als beim Studium des Tensor tympani.

Da der Bezirk, der hier in Frage kommt, sich räumlich an den Entwicklungsbezirk des Tensor tympani anschliesst, so schliesst sich auch die Beschreibung der Schnitte an das entsprechende Kapitel der früheren Arbeit an und kann ganz im Zusammenhang gelesen werden. Gelegentlich war es nicht zu vermeiden, eine Abbildung zu wiederholen. Sie wurde aber aus dem Gesichtspunkte dieser Arbeit neu gezeichnet.

Während damals nicht näher auf die Entwicklung der Gehörknöchelchen eingegangen wurde, wird uns hier die Entwicklung des Stapes in höherem Grade interessieren. Durch Bromans eingehende Arbeit<sup>1)</sup> schien die Frage der Steigbügelentwicklung in ein definitives Stadium eingetreten zu sein. Es ist aber unseres Erachtens Fuchs<sup>2)</sup> gelungen, einen in mancher Hinsicht von dem Bromanschen abweichenden Entwicklungsmodus zu begründen, so dass eine vergleichende Kritik der Resultate beider Autoren an der Hand unserer Schnitte nicht umgangen werden konnte.

Das Thema soll in der Weise behandelt werden, dass zunächst das Protokoll jeder Serie, dann das Resumé der einzelnen Stadien und endlich die zusammenfassende Schilderung des Entwicklungsganges gegeben wird.

#### I. Embryo a. 10,5 mm Scheitelsteisslänge.

Schnittdicke 0,01 mm; Färbung mit Hämalan. Schnittebene verläuft frontal, senkrecht zur ersten Kiemenfurchung.

Die Betrachtung beginnt mit Schnitt 118, der in meiner früheren Arbeit beschrieben und als Fig. 2 auf Taf. VI abgebildet wurde. Das dort angeschnittene Labyrinthbläschen erweitert in den folgenden Schnitten das Lumen und bleibt von dem Nervus facialis und der Vena capitis lateralis (primitive Jugularvene) durch eine ganz homogene Schicht von Blastem getrennt, in

<sup>1)</sup> J. Broman. Die Entwicklungsgeschichte der Gehörknöchelchen beim Menschen. *Anatom. Hefte* 1898, I. Bd. 11, S. 509.

<sup>2)</sup> Hugo Fuchs. Bemerkungen über die Herkunft und Entwicklung der Gehörknöchelchen bei Kaninchen-Embryonen. *Archiv f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt., Suppl.* 1905.

welchem nicht die geringste Andeutung von Organanlagen zu sehen ist. Ebenso wenig ist eine konzentrische Schichtung des Blastems vorhanden, die auf die Stapesanlage hinweisen könnte. Fig. 1 auf Taf. III gibt die Ansicht von Schnitt 123 der Serie wieder. L ist das Labyrinthlumen, N 7 der Nervus facialis, der, aus seinem Ganglion kommend, nach unten verläuft. V. j. ist die primitive Jugularvene (Vena capitis lateralis). A und B sind erster, resp. zweiter Kiemenbogen, getrennt durch die erste Schlundtasche (1). Die Kombination von Labyrinthblase, Vena capitis lateralis und dem aus seinem Ganglion nach abwärts ziehenden Facialisnerven beweist, dass wir uns hier in der Region befinden, wo die Anlage des Stapes und seines Muskels erfolgt. Da hier keine Andeutung irgend einer Organtrennung besteht, so muss angenommen werden, dass bei dem Schweinsembryo von 10,5 mm Scheitelsteisslänge weder Stapes noch Musculus stapedius angelegt sind.

## II. Embryo b. 13 mm Scheitelsteisslänge.

Diese Serie wurde neu hergestellt, ist also in der früheren Arbeit nicht benutzt. Der Unterschied zwischen dieser Serie und derjenigen von 14 mm ist aber nicht so gross, dass nicht die Beschreibung an die damals gegebene angeschlossen werden könnte. Die Schnittdicke beträgt 0,01 mm. Die Färbung erfolgte mit Hämalan und Kongorot.

Die Betrachtung der Serie beginnt mit Schnitt Nr. 13, der den ersten Anschnitt der Labyrinthkapsel enthält. Dieser Schnitt ist in Fig. 2 auf Taf. III abgebildet. Die beiden Kiemenbogen sind durch ihre resp. Nerven — N 5 — trigeminus, N 7 — facialis — markiert und durch die Schlundtasche resp. den Paukenspalt I, sowie durch die ihm gegenüberliegende Einsenkung des Ektoderms isthmusförmig voneinander getrennt. Bei B1 lagert dem Nervus facialis eine Blastemmasse auf: die erste Andeutung einer Differenzierung des Reichertschen Knorpels. Nach oben und medial von diesem Blastem ist ein arterielles verzweigtes Gefäss angeschnitten. Dieses ist ableitbar aus der embryonalen Arteria carotis. Medial von der einen grossen venösen Raum darstellenden Vena capitis lateralis (V. j.) liegt ein dem Vagus-Glossopharyngeusgebiet angehörendes Ganglion Gl.

In den folgenden Schnitten entwickelt sich rasch der Hohlraum des Labyrinths, während sich das Lumen der Schlundtasche

verkleinert. Das Blastem Bl begleitet den Nervus facialis nach hinten (aboralwärts), ist dabei aber kleiner, auf einen mehr rundlichen aber später schärfer umschriebenen Bezirk beschränkt (im Querschnittsbilde).

In Schnitt 22, Fig. 3, zeigt sich folgendes Bild. Der Paukenspalt, resp. die aboralste Partie der Schlundtasche ist stark verkleinert (I). Zwischen ihr und dem Labyrinth (L) ist ein rundlicher Blastemhaufen, der zentral einen Gefässquerschnitt enthält, zu sehen. Dieser Blastemhaufen ist als die erste Stapesanlage zu betrachten und wurde demgemäss mit St bezeichnet. Der kleine Gefässquerschnitt im Innern lässt sich aus dem Blutgefässe a der Fig. 2 ableiten. Man kann diese Anlage wohl kaum einem Kiemenbogen zurechnen, am ersten gehört sie zum periotischen Blastem. Zum ersten Kiemenbogen gehört sie sicher nicht, ob sie zum zweiten oder zum periotischen Blastem gehört, ist schwer zu entscheiden (siehe später). Das dem Nervus facialis an- und aufliegende Blastem Bl ist kleiner im Querschnitt und schärfer gegen die Nachbarschaft abgegrenzt. Vom unteren Rande des Nervus facialis geht ein Nerv (n) bogenförmig nach innen und nach unten verlaufend ab und vereinigt sich mit dem Ganglion Gl. Gleich nach der Abzweigung dieses kleinen Nerven aus dem Facialis geht ein Nervenfaden nach oben, in das der medialen Seite des Nervus facialis anliegende Blastem Bl über. Dieses Blastem darf als die erste Andeutung einer Stapedius-Anlage angesehen werden und würde daher mit Stp bezeichnet.

In Schnitt 27 schon ist von diesem Blastem nichts mehr übrig, nur auf dem Nervus facialis sieht man noch wie eine Haube einen dunkelgefärbten Blastemhaufen. Es ist dies das Ende des Reichertschen Blastems. Dasselbe löst sich im umgebenden Blastem völlig auf, so dass Beziehungen zwischen der Anlage des Reichertschen Knorpels und der Anlage der Labyrinthkapsel in diesem Stadium noch nicht bestehen. In Schnitt 32 ist auch das Schlundtaschenlumen geschwunden. In Schnitt 36 tritt das Facialis-Ganglion am oberen Pol der Labyrinthanlage auf. In Schnitt 38 hat der Nervus facialis seine Biegung nach oben gemacht, so dass er nunmehr im Längsschnitt und in Verbindung mit seinem Ganglion erscheint. Der Zellhaufen, welcher den Stapes markiert, verschwindet so allmählich, dass



sich eine Schnittnummer, die den letzten Anschnitt enthielte, gar nicht angeben lässt. Jedenfalls ist dort, wo der vertikale Facialisverlauf beginnt, keine Spur einer Stapesanlage zwischen ihm und der Labyrinthblase mehr zu sehen.

### III. Embryo c. 15,25 mm Steisslänge.

Schnittdicke 0,01; Färbung mit Hämalaun.

Die Beschreibung der Serie beginnt mit Schnitt 186, dargestellt in Fig. 4 auf Taf. III. Das Bild wird charakterisiert durch drei Blastemanlagen, die des Stapes St, die des Hammeramboss-Massivs M und die des Reichertschen Knorpels Re. Die aborale Ecke der ersten Schlundtasche, die nunmehr als Paukenhöhle bezeichnet sei (P), endigt blind. Sie trennt die Stapesanlage St von dem Blastem beider Kiemenbögen, ganz besonders von dem des Hyoidbogens. Diese Trennung ist durch die bedeutende Entfaltung der Paukentasche bedingt. Der Nervus facialis ist an seinem Abgang vom Ganglion und in der Gegend des zweiten Kiemenbogens angeschnitten (N7). Im Bereich des zweiten Bogens hat sich ein Blastemstück, die Anlage des Reichertschen Knorpels Re, differenziert, die dem Nervus facialis aufliegt. Über ihr ist die Chorda tympani (ch) sichtbar, die der Vereinigung mit dem Facialis zustrebt.

Schon in Schnitt 189 ist vom Paukenspalt nichts mehr zu sehen.

Schnitt 195 ist in Fig. 5, Taf. III, dargestellt. Die beiden Abschnitte des Nervus facialis streben ihrer Vereinigung zu. Aus dem Hammeramboss-Massiv hat sich der Amboss (J), in seinem Längsschnitt als solcher zu erkennen, losgelöst und ist mit der Stapesanlage St in Verbindung getreten. Letztere wird von der Arteria stapediale durchzogen. Die Chorda tympani (ch) ist im Begriff, sich mit dem Nervus facialis zu vereinigen. Medial von ihrem Querschnitt und nach oben hin ist das Blastem Bl, d. h. das aborale Stück des Hyoidbogens resp. des aus ihm sich differenzierenden Reichertschen Knorpels ganz diffus. Es verschmilzt mit der Ambossstapesverbindung. In Schnitt 199 legt sich neben den Nervus facialis ein Zellenhaufen, dessen Kerne mehr spindelförmig sind und mit ihrer Längsachse in der Schnitterichtung liegen, so dass ein streifiger, faseriger Charakter dieser Blastemmasse zustande kommt. Der Stapes verschwindet aus dem Bilde.

In Schnitt 203 hat sich das Bild Fig. 6, Taf. III, entwickelt. Die Vereinigung der Schenkel des Nervus facialis steht nahe bevor. Medial vom unteren Nervenquerschnitt liegt diesem die geschilderte Blastenmasse von faserigem Baue an. In dieselbe tritt ein kleiner Nervenfasern aus dem Nervus facialis ein. Dieser Blastenhaufen ist mit Sicherheit als Anlage des Musculus stapedius zu betrachten. Sie hat zu dem Stapes noch keine Beziehungen.

In Schnitt 206 ist die Vereinigung der beiden Abschnitte des Nervus facialis vollzogen. Dem medialen Rand desselben liegt noch ein Rest der Stapediusanlage an, die in Schnitt 210 vollständig geschwunden ist. Die in der vorigen Serie abgebildete Abzweigung eines Nervenfadens zum Glossopharyngeusganglion findet in dieser Serie in Schnitt 211 statt. Eine Versorgung der Muskelanlage von diesem Zweige aus kann nicht konstatiert werden. Eine Verbindung des aboralen Endes des Reichert'schen Knorpels resp. Blastems mit dem Blastem der Labyrinthkapsel findet auch jetzt noch nicht statt. Nervus facialis und Vena capitis lateralis scheiden dieses Ende deutlich von der Labyrinthkapsel.

#### IIIa. Embryo von 16,5 mm Länge.

Dieser Embryo enthält nur eine gewisse Verdentlichung der Ergebnisse des vorhergehenden Stadiums, da die Färbung stärker ist. Die Distanz der Stapediusanlage von der Abzweigungsstelle der Chorda tympani aus dem Nervus facialis beträgt drei Schnittdicken. Im übrigen kann auf die Wiedergabe des Protokolls verzichtet werden.

#### IV. Embryo d. 20,5 mm Scheitelsteisslänge.

Schnittdicke 0,01 mm. Färbung mit Hämalaun.

Entsprechend der Grössenzunahme sind die vorknorpeligen Gehörknöchelchen wiederum deutlicher gegen ihre Nachbarschaft abgegrenzt. Die ersten Zellen, welche faserige Struktur der Muskelanlage verraten, treten im Schnitt 244 auf. In Schnitt 248 tritt aus der medialen Peripherie des Nervus facialis ein Ast in die Muskelanlage ein und zwar aus dem Nervenstamm.

In Fig. 7, Taf. III, ist Schnitt 250 der Serie abgebildet. Der Stapes zeigt schon Sanduhrform auf dem Querschnitt und wird von der Arteria stapediale durchsetzt. Der Amboss und

der Reichertsche Knorpel stehen in blastematöser Verbindung. Aus dem Nervus facialis löst sich der den Musculus stapedius versorgende Nervenast ab. Die Muskelanlage ist schärfer als im vorigen Stadium gegen ihre Umgebung abgesetzt und erscheint schmaler, schlanker. Die Faserrichtung der Zellen ist nach oben und etwas nach aussen gerichtet, nach der Stelle hin, wo Stapes • Incus und Reichertscher Knorpel zusammenfliessen. Das Labyrinth ist an zwei Stellen angeschnitten.

In Schnitt 252 löst sich vom Nervus facialis und zwar an der ventralen Seite seines Querschnitts ein ziemlich voluminöser Nerv los, der über die Vena capitis lateralis hinweg mit dem Ganglion Gl in Verbindung tritt. Es ist aber auch mit starker Vergrösserung festzustellen, dass der Nerv des Musculus stapedius nicht aus ihm, sondern direkt aus dem Nervenstamm des Nervus facialis abzweigt. Der Reichertsche Vorknorpel löst sich wieder in eine Blastemmasse auf, welche lateral von der Vena capitis lateralis und dem Nervus facialis liegt. Bei Verfolgen der Schnitte nach hinten lässt sich nachweisen, dass diese Blastemmasse zwar noch nicht als Anlage eines Skelettstückes zu identifizieren ist, dass sie aber einen dichten Mesenchymstreifen darstellt, der die Verbindung zwischen der schon jungknorpeligen — Zellen mit viel Interzellulärsubstanz — Schädelbasis und der Labyrinthkapsel — nur blastematös — darstellt. Von der Anlage eines Intercalare kann man nicht reden.

#### V. Embryo e. 25 mm Länge.

Schnittdicke 0,015. Färbung mit Hämalaun.

Die Betrachtung der Serie beginnt mit Schnitt 284, Fig. 8, Taf. III. Das Labyrinth, dessen vorknorpelige Kapsel jetzt fast komplett ist, ist an drei Stellen angeschnitten. Der Stapes (St) ist in seinem hinterem Schenkel getroffen, der Amboss in seinem Processus posterior, dessen konisch zulaufendes Ende in rundem Querschnitt erscheint (J). Der Reichertsche Knorpel (Re) beginnt nach oben einzubiegen zur Verbindung mit dem Schläfenbein. Zwischen ihm und dem Stapes befindet sich eine derbe, zellige und faserige Blastemmasse, welche die Sehne des Musculus stapedius in sich beherbergt, ohne sie deutlich differenziert erscheinen zu lassen. Unter dem Reichertschen Knorpel und medial vom unteren Facialisquerschnitt liegt ein kleines Ganglion,

welches einen Nervenfaden aus dem Plexus tympanicus aufnimmt und einen anderen nach der Vena capitis lateralis hin entsendet. In den folgenden Schnitten hebt sich die Sehne des Musculus stapedius immer deutlicher von der Nachbarschaft ab und geht sehr bald in den Muskelbauch über. Letzterer hat im Vergleich zu den vorigen Stadien eine Drehung erfahren, derart, dass er, wenn wir ihn als Pyramide auffassen, mit seiner Basis nach hinten verschoben wurde. Dadurch trifft jetzt die Schnittebene den Muskelkonus mehr senkrecht zu seiner Achse und die Fasern erscheinen im ovalen Querschnitt.

In Schnitt 290, Fig. 9, Taf. III, ist der Stapes nur mit seiner hintersten Kante sichtbar. Er wird noch durch einen kleinen Komplex dunkler gefärbter Zellen markiert. Der Reichertsche Knorpel ist im Kontakt mit der Labyrinthkapsel (L.K.) resp. dem Schläfenbein, und zwar hat sich nicht etwa die Anlage eines Intercalare gebildet, sondern der Reichertsche Knorpel ist weiter nach hinten und oben, die Labyrinthkapsel unter Umfassung des Nervus facialis weiter nach aussen und unten differenziert und beide Teile sind in Verbindung getreten. Die Vereinigung der Querschnitte des Nervus facialis ist vollzogen. Zuerst sind nur die am oralen Nervenrande gelegenen Fasern im Schnitt getroffen, wodurch die Sanduhrform des Nervenschnittbildes zustande kommt. Der Muskelkonus des Musculus stapedius ist in faserigem Querschnitt getroffen; er liegt dem Nerven enge an.

Je mehr die Serie aboralwärts fortschreitet, um so mehr wird der Muskelkonus tangential von der Schnittebene getroffen.

In Schnitt 296 ist der Nerveneintritt in den Muskelbauch enthalten. Das Bild ist in Fig. 10, Taf. III, wiedergegeben. Das in der Längsrichtung getroffene Stück des Nervus facialis, welchem der Muskelbauch aufsitzt, ist nunmehr in eine Knorpelnische des Schläfenbeins eingebettet. Der Muskelbauch ist förmlich mit dem Nerven verfilzt, der mehrere Äste zwischen die Muskelfasern entsendet. Auch hier ist die Nervenversorgung eine direkte aus dem Nervenstamm. Die Abzweigung des Facialisastes zu dem Ganglion des Glossopharyngeusgebietes erfolgt in Schnitt 299, wo vom Musculus stapedius nur noch die punktförmigen Querschnitte einiger Endfasern zu sehen sind. In Schnitt 303 ist auch die letzte Spur des Muskels verschwunden.

# VI. Embryo f. 30 mm Scheitelsteisslänge.

Schnittdicke 0,01 mm; Färbung mit Hämalaun und Kongorot.

Infolge der Färbung mit Kongorot, die ziemlich kräftig gewirkt hat, erscheint das Nervengewebe von derbfaseriger Struktur im Gegensatz zu der Hämalaunfärbung, die vom Nerven nur die Zellkerne hervorhebt und den Nervenstamm hyalin erscheinen lässt. In der Zeichnung kommt dies entsprechend zum Ausdruck. (Vergl. Fig. 1—10 mit Fig. 11—15.)

Die Unterschiede dieser Serie von der vorhergehenden sind mehr graduell als prinzipiell. Die Schnittebene verläuft in etwas anderer Richtung, wodurch Stapes und Musculus stapedius im Schnittbilde mehr in eine Ebene verlegt werden, als in der vorhergehenden Serie.

Die erste sicher als Muskelsehne zu bezeichnende Partie findet sich in Schnitt 252 der Serie, wieder an der Stelle zwischen Reichertschem Knorpel, Stapes und Nervus facialis.

Schon in Schnitt 253 sind Fasern zu erkennen und in Schnitt 256 präsentiert sich das Bild Fig. 11, Taf. III. Die Bezeichnungen sind ohne weiteres verständlich. Wiederum sitzt der Musculus stapedius dem Nerven sehr innig auf. Der Verlauf seiner Sehne ist noch durch dichtes Bindegewebe, welches vom Muskel zum Stapeskopf zieht, angedeutet. Es ist eben zu beachten, dass sich bei der Entwicklung die Sonderung der einzelnen Teile voneinander allmählich vollzieht. Der Nerv n ist der mehrfach erwähnte, aber nur in der Serie 2 abgebildete Nerv, der eine Verbindung des Facialis- mit dem Glossopharyngeusgebiet herstellt. Auch hier, wo er durch die Abweichung der Schnittebene schon vor Auftreten des Muskels im Bilde zu sehen ist — sein Abgang vom Nerven liegt in dem weiter oralwärts liegenden Schnitt 248 — ist es deutlich, dass er zur Versorgung des Musculus stapedius nicht beiträgt.

In Schnitt 263 ergibt sich das Bild der Fig. 12, Taf. III. Vom Stapes erscheint noch sein hinterer Schenkel. An der Spitze des kegelförmigen Schnittes durch ihn zieht der Nervus facialis von oben nach unten. Seiner ventralen Partie sitzt der Muskel auf, in dessen Innerem die Verzweigungen des Muskelnerven sichtbar sind. Muskel und Nervus facialis sind in eine Nische des knorpeligen Schläfenbeins gebettet, die lateralwärts von dem mit dem Schläfenbein verschmolzenen Reichertschen Knorpel

gebildet wird. Hier reichen einige Fasern des Muskels so nahe an das jungknorpelige Gewebe heran, dass man wohl behaupten darf, der Muskel entspringe jetzt zum Teil von seiner Knorpelnische.

#### VII. Embryo g. 53 mm Scheitelsteisslänge.

Entkalkung in 5% iger Salpetersäure; Einbettung in Celloidin; Färbung mit Hämalun und Kongorot; Schnittdicke 0,025 mm.

Bei Betrachtung der Serie in der Reihenfolge von vorn nach hinten erscheint zunächst der Sehnenansatz des Muskels am Steigbügel, dann folgen etwas schräge Querschnitte der Sehne, die schon sehr scharf von ihrer Nachbarschaft abgehoben ist, und schliesslich erscheinen schräge Querschnitte des Muskelkonus. Wo der Nerv eintritt ist der Muskelkonus aus den Schnitten geschwunden. Der Ansatz der Sehne am Stapes findet im Schnitt 255 statt. Sie verläuft — ausgehend vom Insertionspunkt — nach hinten, unten und aussen.

Schnitt 259 ist in Fig. 13, Taf. III abgebildet. Der Sehnenquerschnitt Stp ist durch einen bogenförmigen Faserzug mit dem oberen Rande der Nische der Fenestra vestibuli verbunden. Der Reichertsche Knorpel bildet mit einem ihm entgegengewachsenen Vorsprung des Schläfenbeins die zur Aufnahme des Nervus facialis und des Muskels dienende Nische. Der Stapes ist in seinem hinteren Schenkel angeschnitten. Im Labyrinth ist teils der perilymphatische Raum, teils der endolymphatische angeschnitten. Die Fenestra cochleae (f. c.) ist deutlich zu erkennen, da jetzt die Labyrinthkapsel aus vollkommen differenziertem Knorpel besteht.

In Schnitt 261 beginnen Muskelfasern im Querschnittsbilde des Musculus stapedius aufzutreten. Der Nervus facialis nimmt vertikale Verlaufsrichtung an und erscheint infolgedessen im Längsschnitt. Der Stapes verschwindet aus dem Bilde. Seine Lage ist in Schnitt 267, Fig. 14, Taf. III, nur noch dadurch angedeutet, dass die aborale Circumferenz der Fenestra vestibuli angeschnitten ist und durch dichtere Häufung von nichtknorpeligen Zellen angedeutet wird (f. v.). Der Nervus facialis beginnt der Vereinigung seines oberen und unteren Querschnittes zuzustreben. Der oberen Partie liegt der im schrägen Querschnitt getroffene Muskelbauch an, der entsprechend dem Verhalten seiner Sehne sehr scharf gegen die Nachbarschaft abgesetzt ist und schon mit einer Muskelscheide ausgestattet erscheint.



Schon in Schnitt 261 ist die Vereinigung der Nervenstrecken vollzogen. In Schnitt 271 legt sich der Muskelbauch so innig dem Nerven an, dass man fast von einem Entspringen vom Nerven reden könnte. Es wird damit der Zustand noch gewahrt, der in viel höherem Maße bei den jüngeren Stadien zu beobachten war, nämlich ein festes Haften des Muskelbauchs am Nerv. In Schnitt 273 geht vom Nervus facialis der Verbindungsast zum Glossopharyngeusgebiet ab. Der Bauch des Musculus stapedius ist sehr reduziert.

In Schnitt 276 ist der Muskelnerv zu beobachten (Fig. 15, Taf. III). Die hinterste Ecke der Stapediusnische ist erreicht; in ihr ist der Nervus facialis, der den Musculus stapedius versorgende Nervenast und der letzte Rest vom Muskelbauch gelegen. Es ist ersichtlich, dass der Muskelnerv nunmehr viel selbständiger in den Muskel eintritt und eine längere extramuskuläre Strecke hat als in den früheren Stadien. Infolge der Schnittrichtung ist das Entspringen der Fasern vom Knorpel nicht deutlich zu beobachten. Es lässt sich aber durch Rekonstruktion feststellen, dass die Knorpelnische sich durch Dickerwerden ihrer Wand allseitig verengt hat und den Muskel umfasst, so dass er nun in Beziehung zum Perichondrium tritt.

### **Zusammenfassende Beschreibung der einzelnen Serien.**

#### **I. Embryo von 10,5 mm Länge.**

Trotz genauesten Absuchens des Beobachtungsterrains, d. h. des Blastems der beiden Kiemenbogen im Bereich der Labyrinthblase und des periotischen Blastems gelingt es nicht, auch nur eine Andeutung einer Organanlage in diesen nachzuweisen. Auch ist die Trennung der drei Bezirke: 1. Kiemenbogen, 2. Kiemenbogen und Labyrinthanlage sehr wenig prägnant. Medianwärts gehen sie kontinuierlich ineinander über und es ist sehr willkürlich, den Nervus facialis als trennendes Agens anzusprechen. Lediglich an der Körperoberfläche bildet die erste Kiemenfurche und ihr entsprechend im Innern die erste Schlundtasche eine Trennung der peripheren Kiemenbogenegegend. Beim Embryo von 10,5 mm Länge ist also noch kein Stapes und kein Musculus stapedius angelegt.



## II. Embryo von 13 mm Länge.

In diesem Stadium ist eine deutliche Abgrenzung der beiden Kiemenbogen dadurch erfolgt, dass die Schlundtasche erheblich stärker ausgebildet ist und aboralwärts tiefer in das Blastem hineinreicht. Aber auch jetzt noch ist, wie Fig. 3 zeigt, zwar die Trennung des ersten und zweiten Bogens deutlich, aber die des zweiten Bogens vom Labyrinthblastem weniger deutlich. Um den Nerven des zweiten Bogens, den Nervus facialis herum, häufen sich die Blastemzellen in kompakter Substanz. Sie bilden in erster Linie die blastematöse Anlage des Reichertschen Knorpels (Bl in Fig. 2). Zwischen der Labyrinthblase und dem aboralen Ende der ersten Schlundtasche hat in diesem Stadium das Blastem in der Nachbarschaft des zweiten Bogens und des periotischen Blastems in rundlichem Bezirk stärkere Färbung angenommen und lässt die Andeutung einer konzentrischen Schichtung erkennen. Da dieser Bezirk schon von einem kleinen Gefäß durchsetzt wird, welches sich aus der Carotis ableiten lässt, so ist diese Anlage mit Sicherheit als die Stapesanlage zu bezeichnen. Das Blastem, welches dem Querschnitt des Nervus facialis wie eine Kappe aufsitzt (Bl Fig. 3), enthält, noch nicht deutlich differenziert, aber aus den folgenden Serien mit Sicherheit bestimmbar, die Anlage des Musculus stapedius (Stp). Diese Anlage scheint in Fig. 3 eine gesonderte Nervenversorgung zu bekommen und zwar indirekt aus einem vom Facialis zum Glossopharyngusgebiet ziehenden Nerven. Nach vollzogener deutlicher Differenzierung dieses Blastems zum Muskel ist aber keine Rede mehr von einer solchen indirekten Versorgung. Später wird, da Fuchs eine solche beim Kaninchen beobachtet hat, noch einmal auf diesen Punkt zurückgegriffen werden.

Stapesanlage und Stapediusblastem sind deutlich voneinander geschieden. Ebenso sind Stapes und Labyrinthblase voneinander getrennt durch helleres Mesenchym — „intermediäre Zone“. Es ist also aus der Beobachtung dieses Stadiums, bei der zum erstenmal die deutliche Differenzierung des Stapes erfolgt ist, nicht ohne weiteres zu sagen, ob der Stapes zum periodischen Blastem oder zum zweiten Kiemenbogen gehört. Keinesfalls besteht in diesem Stadium eine Trennung der Stapesanlage vom zweiten Kiemenbogen durch Zwischenlagerung der Schlundtasche. Der Musculus stapedius hingegen ist als echter Abkömmling des

zweiten Kiemenbogens zu betrachten. Er hat aber noch keine Beziehungen zum Stapes.

### III. Embryo von 15,25 und 16,5 mm Länge.

Wiederum hat die Ausstülpung der Schlundtasche nach hinten (aboralwärts) einen grossen Fortschritt gemacht. Zwischen dem Schnitt durch die Stapesanlage, die hier an ihrem oralen Pol getroffen ist (Fig. 4 St) und dem Blastem des Reichertschen Knorpels ist das aborale Ende der Pauke (P) eingeschoben. Wenn man nur dieses Bild betrachtet, könnte allerdings der Zusammenhang des Stapes mit dem zweiten Kiemenbogen als ausgeschlossen gelten. Der Reichertsche Knorpel resp. sein Blastem, der Amboss und der Stapes sind nunmehr deutlich aus dem Blastem gesondert, wenn auch noch keine Spur von Knorpelstruktur zu sehen ist. Das dem Nervus facialis aufliegende Blastem Bl, welches nunmehr als Reichertscher Vorknorpel (Re) bezeichnet wurde, verjüngt sich in der aboralen Partie und geht hier in einem gleichmässig dichten Blastemhaufen auf, der dort liegt, wo der Amboss und der Stapes zusammentreffen. Es ist dies das umstrittene Feld, wo die Meinungen über die Verbindung des Reichertschen Knorpels mit dem anderen Visceralskelett so sehr differiert haben. Ziemlich unabhängig von dem Blastem des Reichertschen Knorpels differenziert sich an der medialen Seite des Nervus facialis ein Zellhaufen, der schon Andeutung von Faserzügen durch Parallelstellung seiner spindligen Kerne hat (Fig. 6 Stp). In diesen Blastemhaufen hinein gibt der Nervus facialis einen direkt aus ihm entspringenden Nervenfaden ab. Eine Verbindung dieses Blastems mit dem Stapes ist noch nicht nachzuweisen. Andererseits ist aber auch die allseitige Isolierung des Stapes nicht mehr vorhanden. Es muss angenommen werden, dass in dem Blastemhaufen, der die Annäherung von Reichertschem Knorpel, Stapes und Amboss bedeutet, auch die erste Andeutung eines Anwachsens des Muskels an den Steigbügel enthalten ist. Der Musculus stapedius ist vom Reichertschen Blastem losgelöst, dagegen mit dem Stapes in Beziehungen getreten. Der Muskel liegt dem Nervus facialis auf und wird von ihm direkt versorgt.

### IV. Embryo von 20,5 mm Länge.

Dieser Embryo weist gegen den von 15,25 mm nur graduelle Unterschiede auf. Die Anlage des Muskels ist noch schärfer von

ihrer Nachbarschaft gesondert als vorher. Das Blastem an der Vereinigungsstelle von Reichertschem Knorpel, Stapes und Amboss ist ebenfalls schärfer abgegrenzt, räumlich mehr beschränkt und lässt schon die Lage der Muskelsehne ahnen. Die Nervenversorgung direkt aus dem Nervus facialis ist deutlich. Die Frage der Abstammung des Stapes erledigt sich in diesem Stadium, so sehr haben sich die Verhältnisse schon dem definitiven Zustand genähert.

#### V. Embryo von 25 mm Länge.

Dieses Stadium ist besonders dadurch charakterisiert, dass die Muskelsehne aus dem Blastem hervorzutreten beginnt. Auch der Muskelbauch hat wieder Fortschritte in seiner Demarkation gegen die Umgebung gemacht. Während vorher sich der Reichertsche Knorpel, der Steigbügel und der Amboss in eine dichte Blastemmasse auflösten, ist nunmehr mit Fortschreiten der typischen Knorpelbildung eine deutliche Sonderung dieser Teile eingetreten. Die Verbindung des Steigbügels mit dem Reichertschen Knorpel schwindet. Es findet keine Rückbildung einer vorher bestehenden Verbindung statt; vielmehr stellt sich bei der Differenzierung des Knorpels aus dem Blastem heraus, dass der Reichertsche Knorpel nicht mit dem Steigbügel in Verbindung tritt, sondern mit einem Knorpelstück, welches von der Labyrinthkapsel nach unten verläuft, dem Intercalare (Dreyfus, Fuchs) oder Laterohyale (Broman). Von einem Ligamentum hyo-stapediale (Fuchs, l. c., S. 75) kann man kaum reden; man müsste denn die erste Andeutung von der Sehne des Musculus stapedius für ein solches Ligament halten.

Das Gewebstück, welches von den Autoren Intercalare genannt wurde, ist in Fig. 9 zwischen Re und LK abgebildet. Es bildet mit der Wand der Pars inferior labyrinthi eine Nische, die den vertikalen Facialisverlauf samt dem Musculus stapedius aufnimmt. An seiner lateralen Seite ist der Processus brevis Incudis befestigt. Wie wir später sehen werden, kommt diesem Stück des Visceralskeletts keine selbständige Stellung und kein eigener Name zu.

Die Längsachse des Muskels verläuft in diesem Stadium noch stärker nach hinten. Der Muskel erscheint auf dem Schnitt abgeplattet kegelförmig, und ist dort, wo keine Sehne mehr zu sehen ist, scharf gegen seine Nachbarschaft abgesetzt (Fig. 8 Stp).

Der Muskel klebt noch am Nerven (Fig. 10). Er verfilzt gewissermassen mit ihm und erhält dabei seine Innervation. Eine Annäherung des Muskels an die Wand der Knorpelnische findet nicht statt.

#### VI. Embryo von 30 mm Länge.

Ein Zusammenhang des Reichertschen Knorpels mit dem Stapes ist kaum mehr nachzuweisen. Es ist nur noch die Muskelsehne mit dem ihr benachbarten Bindegewebe, welche eine Verbindung beider vortäuscht. Man sieht deutlich, wie der Muskel an seinem Ursprung weiter entwickelt ist, als an seinem Ansatz. Seine Ausbildung findet also in aboral-oraler Richtung statt. In diesem Stadium tritt der Muskelursprung zum erstenmal in Beziehungen zur Wand seiner Nische. Er entspringt zwar noch vom Nervenstamm, aus dem er Zweige empfängt, aber er greift hinter ihm herum auf das Intercalare resp. den Reichertschen Knorpel über, von dem einige Fasern ihren Ursprung nehmen. Diese Verhältnisse sind in Fig. 13 dargestellt, es muss aber betont werden, dass dieses Bild dem hintersten Ende des Muskels entspricht und dass noch in den unmittelbar vorhergehenden Schnitten ein Haften an der Fläche des Nerven stattfindet. Reichertscher Knorpel und Intercalare gehen in ähnlicher Weise ineinander über wie im vorigen Stadium, doch hat man den Eindruck, dass an dem in Fig. 12 mit Re bezeichneten Knorpelstück der Reichertsche Knorpel den grössten Anteil hat.

#### VII. Embryo von 53 mm Länge.

Die Entwicklung des Stapes und des Musculus stapedius nähert sich rasch dem definitiven Zustand. Eine Verbindung des Reichertschen Knorpels mit dem Steigbügel besteht in keiner Weise. Dicht hinter der Verbindung des langen Amboßschenfels mit dem Stapes erscheint am Stapeskopf die Muskelsehne in scharfumschriebenem Querschnitt. Die Sehne ist ziemlich kurz und leicht konisch. Nach Beginn des muskulären Abschnittes des Musculus stapedius vergrössert sich der Querschnitt rasch. Der ziemlich dicke Muskelbauch legt sich der medialen Seite des Nervus facialis an, liegt aber mehr neben ihm als an ihm. Man hat durchaus nicht mehr den Eindruck des Herauswachsens aus dem Nerven. Auch findet kein multipler Eintritt von Nervenfasern in den Muskel statt, sondern ein grösseres Stämmchen tritt

in ihn ein, wobei zum erstenmal eine extramuskuläre Strecke des Muskelnerven zu sehen ist. Der letzte Rest des Muskelbauchs verliert sich in der Knorpelnische und bezieht hier Ursprungsfasern vom lockeren Perichondrium. Die Knorpelnische ist gewissermassen um den Muskel herumgewachsen.

### VIII. Der definitive Zustand.

Bezüglich der Anatomie des knöchernen Felsenbeins kann auf meine frühere Arbeit verwiesen werden, wo der Knochen eine genaue Beschreibung und Abbildung erfuhr.

Der Muskelbauch des Musculus stapedius liegt in der Fossa muscularis minor eingebettet und wird überlagert von dem bogenförmig zum Foramen stylomastoideum verlaufenden Nervus facialis. Damals wurde schon darauf hingewiesen, dass die Muskelgrube eine Vertiefung des Facialiskanals darstellt. Somit bekommt man bei der Präparation den Muskel erst zu Gesicht, wenn man den Nervus facialis nach oben umschlägt. Bei dieser Manipulation löst sich der Nerv ohne Zerren und ohne Gewaltanwendung leicht vom Muskelbauch, während er an der Spitze des Muskelkegels und an der Sehne fester mit ihm zusammenhängt. Es besteht demgemäss eine innige Befestigung des Muskelbauchs am Nerven, wie wir sie beim Embryo sahen, im erwachsenen Zustande nicht mehr. Wenn man den Muskelbauch aus seiner Grube herauswälzen will, so muss man einige Ursprungsfasern lösen, was allerdings ohne grosse Mühe geht. In Anbetracht der minimalen Arbeitsleistung, die dem Muskel zukommt, ist auch seine Anheftung an der Ursprungsstelle nur locker. Der Muskelbauch ist pyramidenförmig mit etwas kolbiger Basis. Er entwickelt eine kurze Endsehne, welche am Stapes dicht unter seinem Köpfchen inseriert. Die Richtung der Sehne und der Längsachse des Muskelkegels verläuft in der Ebene, welche man durch die Stapeschenkel gelegt denkt. Die Zugrichtung entspricht also ziemlich derjenigen beim Menschen.

### Zusammenfassung.

Die erste Andeutung des Stapes sowohl wie der Anlage des Musculus stapedius enthält der Schweinsembryo von 13 mm Scheitelsteisslänge. In Fig. 3 ist die Stapesanlage mit St bezeichnet. Der konzentrische geschichtete runde Zellhaufen ist mit Sicherheit als Steigbügelanlage zu bezeichnen, weil er von

einem Gefäß — der Arteria stapediale — zentral durchsetzt wird und weil in den folgenden Serien seine kontinuierliche Weiterentwicklung zum Stapes genau zu verfolgen ist. Wie aus der Abbildung sich ergibt, liegt die Anlage zwischen dem aboralen Ende der ersten Schlundtasche und dem Blastem des zweiten Kiemenbogens einerseits und dem Labyrinth andererseits. Durch die Schlundtasche ist eine völlige Trennung vom ersten Kiemenbogen bewirkt, der somit für die Genese der Anlage gar nicht in Betracht kommt. Eine deutliche Trennung vom Blastem oder, besser gesagt, der Region des zweiten Kiemenbogens ist aber in diesem Stadium nicht vorhanden. Die Anlage ist vielmehr sowohl vom periotischen Blastem, wie von dem dem Nervus facialis aufliegenden Blastem, welches sich aus der Region des zweiten Kiemenbogens differenziert hat, durch je eine helle intermediäre Zone getrennt, und es ist somit sehr schwer, wenn nicht unmöglich, aus diesem Befunde heraus den Stapes dem einen oder anderen zuzuschreiben. Broman glaubt bekanntlich, die Frage nach der Herkunft des Stapes definitiv dahin entschieden zu haben, dass er ihn aus einer einheitlichen Anlage entstehen lässt, die dem Hyoidbogen resp. dem zweiten Kiemenbogen angehört. Fuchs hat dann aus seinen Studien an Kaninchenembryonen den Schluss gezogen, dass der Stapes nicht dem Hyoidbogen, sondern dem periotischen Blastem entstamme. Eine Hauptstütze für seine Ansicht sieht er darin, dass er (S. 60) sagt: „Alle diese Figuren zeigen zunächst deutlich, dass das Stapesblastem medial von der dorsalen Kante der ersten Schlundtasche liegt; ganz besonders deutlich tritt dies in Fig. 14 auf Taf. V zutage. Und alle diese Figuren lehren auch, dass das Stapesblastem topographisch zur Labyrinthanlage gehört.“ Diese Beweisführung ist nicht ganz überzeugend. Die Fig. 14 von Fuchs entspricht meiner Fig. 4 (Stadium von 15,25 mm). Auf ihr ist allerdings die Stapesanlage durch die Schlundtasche (P) vollkommen gegen den zweiten Kiemenbogen abgesetzt, aber diese Trennung ist, wenn man die Fig. 4 mit Fig. 2 vergleicht, eine sekundäre, die durch stärkere Ausstülpung der Schlundtasche zustande kommt. In dem Stadium von 13 mm Länge (Fig. 2) ist die Stapesanlage zwar medial von dem Schlundtaschenquerschnitt gelegen, aber doch nicht so gegen den Bezirk des zweiten Kiemenbogens abgegrenzt, dass man von räumlicher Trennung reden könnte. Diese unsere kritische Be-



merkung richtet sich indessen nur gegen die Art der Beweisführung, resp. gegen die Beweiskraft dieses einen von Fuchs betonten Faktums. In der Sache selbst stimme ich Fuchs völlig zu und zwar aus folgenden Gründen: Der Stapes entwickelt sich, wie aus dem kontinuierlichen Fortschreiten seiner Entwicklung hervorgeht, zweifellos aus einem Kern. Nicht die mindeste Andeutung für eine separate Anlage der Fussplatte besteht. Diese geschlossene Entwicklung geht topographisch und histologisch Schritt für Schritt mit der Entwicklung des periotischen Blastems. Man kann zwar in meiner Serie nicht verfolgen, wie etwa eine Abspaltung der Stapesanlage vom periotischen Blastem erfolgt, aber wenn man die Serie II von vorne nach hinten durchsieht, und von Fig. 2 zu Fig. 3 kommt — zwischen beiden Bildern liegen acht Schnitte — so überzeugt man sich, dass schon in diesem primitiven Stadium eine Trennung beider Entwicklungsbezirke, nämlich der Stapes- und Labyrinthregion einerseits und der Gegend des Hyoidbogens andererseits besteht. Eine Trennung, die auch durch die Zwischenlagerung des arteriellen Gefäßes *a* auf Fig. 2 äußerlich in Erscheinung tritt. Späterhin findet ja eine Annäherung des Reichertschen Blastems an den Stapes statt, aber diese ist sekundär und auch vorübergehend, da bei weiterer Entwicklung wieder eine Selbständigkeit des Stapes eintritt. Berücksichtigt man ferner Fig. 1, wo von der Stapesanlage noch nichts zu sehen ist, so muss man sich überzeugen, dass die Ursprungsstätte des Stapes in dem Raum zwischen dem Nervus facialis und der Vena capitis lateralis einerseits und dem Labyrinth andererseits zu suchen ist. Dieser Raum ist aber durch Vene und Nerv gänzlich vom Kiemenbogenblastem getrennt. Späterhin mit dem Auswachsen der Teile verwischt sich diese Trennung, bis dann mit tieferer Ausstülpung der Schlundtasche wieder eine ganz scharfe Sonderung vom Bezirk des zweiten Kiemenbogens eintritt.

Der zweite Grund ist das Verhalten des Musculus stapedius. Derselbe ist sicher ein Abkömmling des zweiten Kiemenbogens. Er hat aber in seiner ersten Anlage gar keine Beziehung zum Stapes, dagegen ganz enge Beziehungen zum Reichertschen Knorpel. Erst sekundär tritt er mit dem Steigbügel in Verbindung, im Gegensatz zum Tensor tympani, der genetisch zum Hammer gehört. Wäre der Stapes ein Abkömmling des zweiten Kiemenbogens, so müssten die Anlagen beider in primitivem



Zustände zusammenhängen. Die Nervenversorgung des Muskels durch den Nervus facialis kann also nicht zum Beweise für die Zugehörigkeit des Stapes zum Hyoidbogen verwendet werden. Hierin befinde ich mich im Gegensatz zu Broman, der sich dahin äussert, dass für die Entstehung des Stapes aus dem zweiten Kiemenbogen „auch das von Rabl hervorgehobene Faktum, dass der Musculus stapedius von dem Nerv des Hyoidbogens, dem Nervus facialis, innerviert wird“ (S. 616) spricht.

Während der Stapes seit Jahrzehnten zu den meist durchforschten und meist umstrittenen Skelettanlagen gehört, ist man dem Musculus stapedius noch nicht bis auf seine ersten Anlagen nachgegangen. Allerdings ist das Blastem, dem der Muskel entstammt, von den Forschern gesehen worden. Broman z. B. gibt ihm den Namen „Facialismantel“ (S. 562). Im übrigen erwähnen sowohl Broman wie Fuchs den Muskel erst, wenn er deutlich differenziert ist.

Die erste ganz zweifellos als Muskelanlage zu bezeichnende Blastemmasse haben wir beim Embryo von 15,25 mm Länge beobachtet. Es ist eine relativ voluminöse, durch Parallelagerung der spindelförmigen Kerne faserig aussehende Blastemmasse, die dem Nervus facialis medial dicht aufsitzt und nach oben hin (dorsalwärts) mit dem Reichertschen Blastem noch zusammenhängt. Die Anlage liegt dort, wo der Nervus facialis anfängt, aus dem horizontalen Verlauf in seine Biegung nach oben überzugehen (der Verlauf in centripetaler Richtung gedacht, entsprechend dem Betrachtungsmodus der Serien). Demgemäss ist aus dem Schnittbilde der Stapes schon verschwunden, d. h. die Anlage liegt aboralwärts vom Stapes.

Mit ziemlich grosser Sicherheit kann man aber diese Anlage schon beim Embryo von 13 mm Länge identifizieren. Es ist allerdings sehr schwer, einen Blastemhaufen genau zu lokalisieren. Gegen die Annahme, dass der beim Embryo von 13 mm Länge mit Stp bezeichnete Zellhaufen schon die erste Anlage des Muskels ist, sprach anfangs der Umstand, dass diese supponierte Muskelanlage gleichzeitig mit dem ersten Anschnitt des Stapes im Bilde erscheint, im Gegensatz zu dem eben erwähnten Bilde des Embryos von 15,25 mm. Da man nun die Schnittebene auch bei grösster Sorgfalt nie in genau gleiche Richtung bei zwei Serien bringen kann, und da auch durch die Veränderung der

Krümmungsverhältnisse des Embryokopfes bei fortschreitender Entwicklung Verschiebungen der Organe in ihrer Lage zu einander vorkommen (vergleiche meine frühere Arbeit S. 152), so suchte ich nach einem Punctum fixum nahe der Muskelanlage. Als solches glaube ich die Abgangsstelle der Chorda tympani vom Nervus facialis bezeichnen zu können. Wenn man von diesem Punkte aus die Zahl der Schnitte bis zum deutlich ausgeprägten Muskelblastem feststellt, so ergeben sich für das Stadium von 13 mm 11 Schnitte, für das von 15,25 mm 5 Schnitte und für das von 16,5 mm 3 Schnitte. Es besteht somit eine ziemlich übereinstimmende Topographie und eine anscheinend gesetzmässige Wanderung der Anlage oralwärts. Auffallend ist im Stadium von 13 mm Länge der Eintritt eines Nervenfadens in die Muskelanlage, der nicht direkt aus dem Nervus facialis, sondern aus einem Seitenast dieses Nerves entspringt. Da Fuchs den Musculus stapedius beim Kaninchen aus einem Verbindungsast des Nervus facialis mit dem Glossopharyngeusgebiet innerviert werden lässt, so glaubte ich hier im primitiven Stadium seine Angaben auch für den Schweinsembryo bestätigen zu können. Die Durchsicht aller älteren Serien zeigt indessen, dass die Muskelanlage resp. der Muskel direkt aus dem Nervus facialis versorgt wird.

Die Muskelanlage wird bei fortschreitender Entwicklung immer deutlicher gegen ihre Nachbarschaft abgegrenzt, einmal durch eigene fortschreitende histologische Differenzierung, dann auch durch Aufhellung der Umgebung, d. h. dadurch, dass die nicht zu einem bleibenden Organ werdenden Blastemzellen den Charakter indifferenten hellen Bindegewebes annehmen. Dies letztere ist besonders auch bei dem Blastem des zweiten Kiemenbogens zu beobachten. Dadurch tritt eine Sonderung der Muskelanlage vom Reichertschen Blastem auf und wir sehen in Fig. 7 beim Embryo von 20,5 mm Länge, wie die Muskelanlage gegen den Reichertschen Vorknorpel schon ziemlich gut abgesetzt erscheint. Zum Stapes bestehen noch keine Beziehungen. Diese bilden sich erst beim Embryo von 25 mm Länge (Fig. 8, 9, 10). Hier ist der Reichertsche Knorpel schon auf einer ziemlich vorgeschrittenen Entwicklungsstufe angelangt und mit dem jungknorpeligen Stapes durch eine dichte Zellmasse verbunden. Diese Zellmasse als Ligamentum hyo-stapediale zu bezeichnen, halte ich

nicht für richtig. Wenn man jeden Blastemstrang, der nur im primitiven Entwicklungsstadium zu sehen ist, benennen wollte, so wäre der Namen kein Ende. Auch weckt man durch solche Bezeichnungen den Anschein, als ob es sich um Gebilde handle, die angelegt werden und dann wieder vergehen. Es handelt sich aber hier nicht um Entstehen und Vergehen, sondern um allmähliches Herauentwickeln der Organe aus einem Blastemhaufen, wobei durch nicht gleichmässige Aufhellung des unbenutzten Blastems zum indifferenten Bindegewebe vorübergehend Schnittbilder entstehen, die sehr wechselnd sind, da individuelle Verschiedenheiten und rasche Veränderungen in kleinen Zeiträumen vorkommen. Dieser Ansicht ist auch Fuchs (S. 134). Ich möchte aber noch etwas weiter gehen und auch noch andere Gebilde als nicht aufgehelltes Bindegewebe bezeichnen. Zunächst, wie eben bemerkt, das Ligamentum hyo-stapediale oder Interhyale. Der so benannte Zellkomplex ist allerdings auf einer gewissen Entwicklungsstufe deutlich zu sehen, besonders deshalb, weil er die Sehnenanlage des Musculus stapedius enthält. Wenn man die Bilder Fig. 5, 6, 7, 8, 9 der Reihe nach betrachtet, so sieht man, wie aus dem Blastemhaufen, wo Stapes, Incus und Reichertscher Knorpel zusammenstossen, sich diese Skeletteile immer deutlicher sondern, wie zwischen Reichertschem Knorpel und Stapes ein Zellhaufen übrig bleibt, in dem der in Fig. 8 mit Stp bezeichnete dunkle Komplex sich abhebt. Dieser Komplex entspricht der Spitze des Muskelkonus des Musculus stapedius, resp. seinem Sehnenende, welches nunmehr an den Stapes herantritt. Der Muskelbauch selbst ist schon deutlich gegen seine Nachbarschaft abgesetzt.

Auch ist in diesem Stadium zum erstenmale zu sehen, wie das aborale Ende des Reichertschen Knorpels mit der Labyrinthkapsel in Verbindung tritt. An dieser Verbindungsstelle ist, wie eben erwähnt, das Intercalare beschrieben worden. Durch die Verschmelzung des Reichertschen Knorpels mit der Labyrinthwand ist nunmehr eine Nische des Schläfenbeins gebildet, in welche die uns hier interessierenden Teile eingebettet sind. Sie ist das von Drüner und Fuchs sogenannte „Antrum petrosum laterale“. In dieser Nische verläuft der Nervus facialis vertikal und mit ihm der Musculus stapedius, der jetzt erst die Möglichkeit bekommt, mit dem Schläfenbein in Beziehung zu treten.

Beim Embryo von 25 mm Länge ist davon noch nichts zu sehen. Der Muskel liegt teils dem Facialis auf (Fig. 9), teils verfilzt sich seine Basis fest mit dem Nerv (Fig. 10). Aber schon im nächstfolgendem Stadium greift der Muskel hinter dem Nervus facialis herum auf die mediale Wand der Nische über (Fig. 12). Seine Sehne ist noch von dichtem Gewebe eingehüllt und viel weniger differenziert als die Muskelbasis. An allen Serien kann man beobachten, wie der Muskel an seiner Basis stets am weitesten entwickelt ist.

In Fig. 11 ist dargestellt, wie jetzt das sogen. Ligamentum hyo-stapediale nur noch schattenhaft eine Verbindung des Stapes mit dem Reichertschen Knorpel darstellt und tatsächlich nur die noch bindegewebig umhüllte Sehne des Musculus stapedius repräsentiert. Die völlige Differenzierung der Sehne ist in dem letzten Stadium von 53 mm Länge enthalten. Die Sehne erscheint im Querschnitt scharf umschrieben, weil der Bindegewebsmantel verschwunden ist (Fig. 13). Von dem Sehnenquerschnitt zieht ein Zellstrang zum hinteren Rande der Nische der Fenestra vestibuli. Ich möchte ihm aber keine Bedeutung beimessen, sondern ihn wie oben ausgeführt erklären.

Der Muskelbauch liegt dem Nervus facialis noch enge an, bezieht aber kaum mehr Ursprungsfasern von ihm. Es ist somit ein dem definitiven Zustande entsprechendes Verhalten erreicht. Das hinterste Ende des Muskelbauchs verliert sich in der Nische (Antrum petrosum laterale) und ist dabei etwas vom Nerven abgerückt, so dass eine extramuskuläre Strecke des Muskelnerves zu beobachten ist. Der Muskel inseriert jetzt an dem von den Autoren Intercalare oder Laterohyale genannten Skeletteil. In der Literatur wird die Entwicklung des aboralen Endes des Reichertschen Knorpels so dargestellt, als ob die Verbindung desselben mit dem Schläfenbein durch ein selbständig angelegtes Zwischenstück, eben das Intercalare, erfolge. Es ist darüber gestritten worden, ob dieses Zwischenstück zum Hyoidbogen oder zum Schläfenbein resp. zum periotischen Blastem gehöre. Fuchs sagt bei Besprechung dieser Frage: „Wichtig wäre es zu wissen, ob das Intercalare etwa zuerst mit der Labyrinthkapsel oder zuerst mit dem Reichertschen Knorpel verschmilzt, oder ob es mit beiden zugleich verschmilzt“ (S. 131).

In meinen Serien ist der Gang der Entwicklung so, dass, wie ich schon in meiner früheren Arbeit betonte, die Entwicklung

der Kiemenbogen und speziell des Reichertschen und Meckelschen Knorpels in oral-aboraler Richtung fortschreitet; successive lösen sich aus dem Blastem der Kiemenbogen das Blastem der Visceralknorpel und endlich diese selbst heraus. Zu einer Zeit, wo in unserem jetzigen Terrain noch alles Blastemhaufen ist, ist in der Gegend der Mundhöhle schon Knorpelbildung zu beobachten. Nun entwickelt sich in der aboralen Richtung immer mehr Blastem zu Vorknorpel resp. Knorpel. In gleicher Weise entwickelt sich das periotische Blastem zu Vorknorpel und Knorpel und schickt um den Nervus facialis herum einen Fortsatz von werdendem Knorpel dem heranrückenden Reichertschen Knorpel entgegen. Beide Teile verschmelzen und es ist gar nicht möglich, die Stelle zu bezeichnen, wo sie verschmelzen. Es gibt also kein Intercalare. Es gibt nur, wenn die Verschmelzung fertig ist, eine spangenartige Verbindung des Reichertschen Knorpels mit der Labyrinthkapsel.

Bei dieser Gelegenheit kann es kaum umgangen werden, nochmals gegen die grobmechanischen Auffassungen der Entwicklungsmechanik Front zu machen. Immer wieder stösst man in der Literatur auf Ausdrücke wie: Abschnürung, Einschnürung usw. durch Nerven und Gefässe, gerade als ob ein Kampf zwischen den Organanlagen bestände. Es ist aber unseres Erachtens keine mechanische Einwirkung der Organe auf einander, die zur definitiven Gestaltung führt, sondern es besteht eine im Organ liegende Tendenz zu typischer Gestaltung. Jedes Organ wächst aus sich heraus; keines stört das andere. Sie fügen sich vielmehr alle in das phylogenetisch erworbene Schema widerstandslos ein.

Zum Schlusse mögen noch einige Bemerkungen zum Vergleich der Entwicklung des *Musculus tensor tympani* mit derjenigen des *Musculus stapedius* am Platze sein.

Besonders auffallend ist bei diesem Vergleich die sehr frühe Anlage des *Musculus stapedius*. Während bei dem Embryo von 14 mm meiner früheren Arbeit weder eine als solche erkennbare Hammeranlage noch eine Hammermuskelanlage zu sehen ist, ist bei unserem Embryo von 13 mm Länge die Anlage des Stapes und des *Musculus stapedius* zu erkennen. Bezüglich des Stapes ist dies zum Teil darauf zurückzuführen, dass der Stapes, der, wie wir sahen, nicht vom Hyoidbogen abstammt, eine grössere

Selbständigkeit besitzt als der Hammer. Er setzt sich deutlicher ab, weil seine Nachbarschaft freier ist. Aber der Musculus stapedius ist nicht nur in diesem Stadium schon angelegt, sondern auch im folgenden von 15.25 mm so deutlich, wie nicht annähernd der Tensor tympani. Bei diesem Embryo kann man zwar schon ungefähr den Ort bestimmen, wo der Tensor tympani sich entwickeln wird. Aber wenn man diese Verhältnisse mit der Fig. 6 vergleicht, wo nicht nur die Muskulanlage als solche deutlich erkennbar ist, sondern auch der Muskelnerv, so ist der Unterschied zugunsten des Musculus stapedius ganz eklatant. Es ist auffallend, dass sich die Autoren, soweit sie den Musculus stapedius flüchtig erwähnen, in umgekehrtem Sinne äussern. Broman betont ausdrücklich (S. 574), „dass der Musculus tensor tympani angelegt wird, ehe noch eine Andeutung des Musculus stapedius existiert“. Allerdings sahen wir schon, dass der ersten Anlage des Muskels bisher niemand nachging. Broman hat an menschlichen Embryonen studiert. Es müsste um die Gegensätze zu versöhnen, die Annahme gemacht werden, dass derartig grosse und fundamentale Unterschiede zwischen Menschen- und Tierembryonen bestehen.

Ein zweiter Punkt der Unterscheidung ist darin gegeben, dass der Musculus tensor tympani und der Hammer genetisch in inniger Beziehung zueinander stehen. Sie sind gewissermassen aus einem Guss, aus demselben Blastem geschaffen. Der Musculus stapedius dagegen ist ein echter Abkömmling des Hyoidbogens und tritt erst sekundär mit dem Stapes, der dem periotischen Blastem entstammt, in Verbindung.

Drittens endlich findet beim Musculus stapedius keine wesentliche Verlagerung der ersten Anlage statt, d. h. derjenigen Blastemasse, welche zuerst als Muskulanlage zu identifizieren ist. Ob nicht in noch früheren Stadien ein enger begrenztes gemeinsames Ursprungsgebiet für alle vom Nervus facialis versorgten Muskeln nachweisbar ist, sowie eine sekundäre Verlagerung der im definitiven Zustand so weit auseinanderliegenden Muskeln, konnte an unseren Embryonen nicht entschieden werden. Wahrscheinlich sind Säugetierembryonen überhaupt nicht geeignet zur Erforschung dieser Frage; will man aber niedrigere Tierformen im embryonalen Zustand heranziehen, so muss wieder die ganze komplizierte Erörterung über homologe Skeletteile und Organe

aufgerollt werden. Die Verhältnisse liegen hier viel komplizierter als am Auge, wo es Nussbaum<sup>1)</sup> bekanntlich gelang, sehr interessante Verlagerungen der Muskulatur nachzuweisen.

Von Anfang an ist das Terrain, in dem sich die Entwicklung abspielt, gegeben. Wie wir sahen, findet eine geringe Wanderung der Muskelanlage oralwärts statt und eine gewisse Drehung des Muskels in der Weise, dass die Achse seiner Pyramide mit ihrem basalen Ende nach hinten (aboralwärts) verschoben wird. Aber diese Drehung ist gar nicht zu vergleichen mit der Verlagerung, die die Anlage des *Musculus tensor tympani* bei dem Längenwachstum der mehr oralen Partien des Kiemenbogens erleidet.

Beiden Muskeln gemeinsam ist die Art der Entwicklung der an ihrem Platz angelangten Anlage zum Muskel. Bei beiden wird aus dem Blastem die Muskelfaser zuerst da entwickelt, wo der aborale Pol der Anlage sich befindet; das ist beim *Musculus stapedius* die Basis des Muskelkegels, die dem *Nervus facialis* aufsitzt. Bei beiden schreitet dann die Entwicklung der muskulären Elemente in aboral-oraler Richtung fort, so dass bei beiden, dem Nussbaum'schen Gesetz entsprechend, die intramuskuläre Nervenstrecke in derselben Richtung laufend zu beobachten ist.

Endlich gewinnen beide Muskeln dadurch erst den Anschluss an den Knochen, dass der Knochen nischenförmig um sie herumwächst. Bei beiden ist also der Ursprung vom Schläfenbein ein sekundärer.

---

<sup>1)</sup> M. Nussbaum. Die Entwicklung des Auges im Handbuch der Augenheilkunde von Graefe-Saemisch.



### Erklärung der Abbildungen auf Tafel III.

- Fig. 1. Embryo von 10,5 mm Scheitel-Steisslänge. Schnitt 123. Beschreibung siehe Seite 54.
- Fig. 2. Embryo von 13 mm Länge. Schnitt 13. Beschreibung s. S. 54.
- Fig. 3. Embryo von 13 mm Länge. Schnitt 22. Beschreibung s. S. 55.
- Fig. 4. Embryo von 15,25 mm Länge. Schnitt 186. Beschreibung s. S. 56.
- Fig. 5. Embryo von 15,25 mm Länge. Schnitt 195. Beschreibung s. S. 56.
- Fig. 6. Embryo von 15,25 mm Länge. Schnitt 203. Beschreibung s. S. 57.
- Fig. 7. Embryo von 20,5 mm Länge. Schnitt 250. Beschreibung s. S. 57.
- Fig. 8. Embryo von 25 mm Länge. Schnitt 284. Beschreibung s. S. 58.
- Fig. 9. Embryo von 25 mm Länge. Schnitt 290. Beschreibung s. S. 59.
- Fig. 10. Embryo von 25 mm Länge. Schnitt 296. Beschreibung s. S. 59.
- Fig. 11. Embryo von 30 mm Länge. Schnitt 256. Beschreibung s. S. 60.
- Fig. 12. Embryo von 30 mm Länge. Schnitt 263. Beschreibung s. S. 60.
- Fig. 13. Embryo von 53 mm Länge. Schnitt 259. Beschreibung s. S. 61.
- Fig. 14. Embryo von 53 mm Länge. Schnitt 267. Beschreibung s. S. 61.
- Fig. 15. Embryo von 53 mm Länge. Schnitt 276. Beschreibung s. S. 62.

### Zeichenerklärung.

- A = Erster Kiemenbogen.
- a = Arteriell Gefäß, aus der Carotis primitiva stammend.
- B = Zweiter Kiemenbogen.
- Bl = Blastem des Reichertschen Knorpels.
- ch = Chorda tympani.
- f. c. = Fenestra cochleae.
- f. v. = Fenestra vestibuli.
- Gl = Ganglion aus dem Glossopharyngeusgebiet.
- gl = Ganglion aus dem Plexus tympanicus.
- J = Incus.
- L L' = Labyrinth.
- Lk = Labyrinthkapsel.
- M = Malleus.
- N<sup>3</sup> = Nervus trigeminus.
- N<sup>7</sup> = Nervus facialis.
- n = Verbindungsnerv zwischen N<sup>7</sup> und dem Glossopharyngeus.
- P = Paukenhöhle resp. erste Schlundtasche (I).
- Re = Reichertscher Knorpel resp. Blastem.
- St = Stapes.
- Stp = Musculus stapedius resp. Anlage desselben.
- V. j. = Vena capitis lateralis sive Vena jug. primitiva.
- I = Erste Schlundtasche.

## Über eine feine Struktureigentümlichkeit der Epithelzellen der Gallenblase.<sup>1)</sup>

Von

**Dr. G. D'Agata**

Ehren-Assistenten am Institut für allgemeine Pathologie und Histologie  
zu Pavia (Vorstand Prof. C. Golgi).

Mit 2 Textfiguren.

Nach den wichtigen Mitteilungen Golgis (1) über den inneren Netzapparat der Nervenzellen hat eine ganze Reihe von Untersuchern diese Struktureigentümlichkeit in zahlreichen anderen Zellelementen, sowohl normalen als pathologischen, zur Anschauung gebracht.

Es mögen hier in chronologischer Aufeinanderfolge erwähnt werden: die Untersuchungen Verattis (2) über die Nervenzellen des Sympathicus, jene von Pensa (3) über die Zellen der Nebennieren und von Negri (4) über die Zellen des Pankreas, des Parotis, der Schilddrüse, des Epithels der Nebenhoden und des Primäreies.

Auf diese Studien folgten die Untersuchungen Pensas (5) über die Zellen der Nierenkapseln und der Knorpelzellen, jene Verattis (6) über die Muskelfasern, ferner die Studien Marenghis (7) über die Zellen der Cutis bei *Ammocoetes branchialis*, jene von Gemelli (8) über die Zellen der glandulären Partie der Hypophyse, von Ancona (9) über jene der Tränendrüse, von Brugnattelli (10) über die Nierenzellen, von Stropeni (11) über die Leberzellen, von Vecchi (12) über die Deciduazellen, von Bizzozzero (13) über die Zellen der Talgdrüsen, von Maccabruni (14) über die Megaryocyten, von Riquier (15) über die Luteinzellen, von Lucioni (16) über die Zellen der weichen Muttermale. Ein möglicherweise dem Golgischen entsprechender Netzapparat ist ferner von Sinigaglia (17) in den roten Blutkörperchen der Amphibien beschrieben worden.

Wie man sieht, ist es gelungen, den inneren Netzapparat bei einer grossen Anzahl von verschiedenartigen Gebilden zur

<sup>1)</sup> Die mikroskopischen Präparate sind in der Sitzung vom 12. Juli 1910 der „Societa Medico-Chirurgica“ zu Pavia demonstriert worden.

Anschauung zu bringen; ja, selbst unter pathologischen Verhältnissen ist derselbe — mehr oder weniger modifiziert — angetroffen worden. Ferner ist der Apparat auch zum Gegenstand von Studien geworden in verschiedenen Funktionsperioden mancher Kategorien von Gebilden. So hat Golgi (18) im vergangenen Jahre Bericht erstattet über die Veränderungen des Netzapparates der Magenschleimhautzellen, zusammenhängend mit den die Gestalt und Zusammensetzung der Epithelien betreffenden, mit der Schleimentartung derselben verknüpften Modifikationen.

Wie ich bereits bekannt gemacht habe, ist es mir durch einfaches Auskratzen möglich gewesen, in den Magenschleimhautzellen von Triton beständig eine Änderung der Gestalt und Lage des Netzapparates je nach den verschiedenen biologischen Zuständen der Epithelien zu Gesicht zu bekommen (19).

Vorliegende kurze Mitteilung hat nun den Zweck, auf das am inneren Netzapparat der Epithelzellen der Gallenblase Festgestellte aufmerksam zu machen. Ich halte es insbesondere für angezeigt, die von mir erzielten Resultate bekannt zu machen, weil Policard (20) in letzter Zeit in der „Société de Biologie“ die Mitteilung gemacht hat, es sei ihm möglich gewesen, in den Epithelzellen der Gallenblase ein angeblich in der Basalpartie der Gebilde vorkommendes „dispositif mitochondrial“ darzustellen.

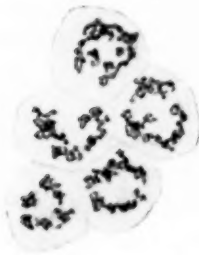
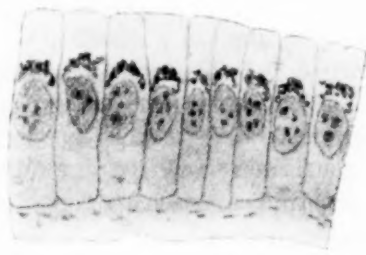
Nach Policard zeigt sich diese mitochondriale Anordnung aus dünnen, unregelmässig verteilten granulösen bzw. varikösen Fäden von verschiedener Länge und Dicke zusammengesetzt.

Mit Hilfe des neuen Golgischen Verfahrens (arsenige Säure) habe ich bei verschiedenen Tierarten — namentlich Meeresschweinchen — einen ächten inneren Netzapparat zur Wahrnehmung bringen können, morphologisch und topographisch differenzierbar von jenem von dem französischen Forscher beschriebenen.

Dieser Apparat erscheint als ein einfacher, aus einigen, mehr oder weniger groben, miteinander zu einem unregelmässig gestalteten, nicht sehr komplizierten Netzwerk verflochtenen Fäden bestehend. In den durch Schaben der Schleimhautoberfläche gewonnenen Epithelfragmenten erscheint der Apparat als ein offener, unregelmässig gestalteter Ring, aus Fäden zusammengesetzt, die sich miteinander zu Gebilden verflechten, ähnlich den in Fig. I — auf die ich verweise — dargestellten. Dieses Geflecht liegt in der zwischen dem Kern und dem freien Rande der Zellen befind-

lichen Partie. Von einer solchen Lage überzeugt man sich leicht an senkrecht zur Schleimhautoberfläche geführten Schnitten (s. Fig. II).

Dieser endocelluläre Apparat ist in bezug auf Gestalt, Sitz und sonstige Beziehungen konstant.

*Fig. I**Fig. II*

Ich halte es für unnütz, auf die Morphologie des von mir zur Anschauung gebrachten Apparates hier näher einzugehen. Hervorheben möchte ich nur, dass der von mir erhobene Befund sich wohl kaum mit dem von Policard mitgeteilten identifizieren lässt.

Es liefert dies einen neuen Anhaltspunkt für die Annahme, dass der Netzsapparat und der mitochondriale zwei verschieden beschaffene und verschieden zu deutende Bildungen darstellen, eine Auffassung, die von Golgi (1) vertreten wurde und zu deren Gunsten die Erfahrungen Verattis (6) und Perroncitos (21) — denen ich jetzt vorliegenden bescheidenen Beitrag hinzufügen — sprechen dürften.

### Literaturverzeichnis.

1. Golgi: Boll. Società Medico-Chirurg. di Pavia 1898—1899.  
Derselbe: Anat. Anz., Verhand. d. Anat. Gesell. 1900.  
Derselbe: Boll. Società Medico-Chirurg. di Pavia 1908.
2. Veratti: Anat. Anzeiger, Vol. XV, 1898.
3. Pensa: Boll. Società Medico-Chirurg. di Pavia 1899.
4. Negri: Boll. Società Medico-Chirurg. di Pavia 1909.
5. Pensa: Boll. Società Medico-Chirurg. di Pavia 1901.
6. Veratti: Boll. Società Medico-Chirurg. di Pavia 1909.
7. Marengghi: Memorie R. Istit. Lombardo di Scienze e Lettere 1903.
8. Gemelli: Boll. Società Medico-Chirurg. di Pavia 1900.

9. Ancona: Dissert. laurea Pavia 1909.
  10. Brugnattelli: Boll. Società Medico-Chirurg. di Pavia 1908.
  11. Stropeni: Boll. Società Medico-Chirurg. di Pavia 1908.
  12. Vecchi: Boll. Società Medico-Chirurg. di Pavia 1908.
  13. Bizzozzero e Botterselle: Arch. Scienze Mediche, No. 12, 1909.
  14. Maccabruni: Boll. Società Medico-Chirurg. di Pavia 1909.
  15. Riquier: Boll. Società Medico-Chirurg. di Pavia 1909.
  16. Lucioni: Arch. Scienze Mediche, No. 21, 1909.
  17. Sinigaglia: Arch. Scienze Mediche, No. 29, 1910.
  18. Golgi: Boll. Società Medico-Chirurg. di Pavia 1909.
  19. D'Agata: Boll. Società Medico-Chirurg. di Pavia 1910.
  20. Policard: Compt. rend. Société de Biologie, Paris, No. 24, 1909.
  21. Perroncito: Atti Reale Accadem. dei Lincei 1910.
-

## Der Einfluss der Spermatozoiden auf die Blastula II.

Von

J. H. F. Kohlbrugge.

Mit 2 Textfiguren.

Unter dem gleichen Titel brachte ich im vergangenen Jahre Mitteilungen über das Eindringen der Spermatozoiden in die Blastula bei Fledermäusen. Ich zeigte, dass, wenn diese sich bereits so weit entwickelt hat, dass das Entoderm ausgebildet ist und der embryonale Knoten sich deutlich vom Trophoblast abhebt, immer neue Spermien in die Zellen des Embryo eindringen. Ich sprach am Schluss den Wunsch aus, dass durch Nachprüfung bei anderen Tieren recht bald festgestellt werden möchte, ob hier eine Erscheinung vorliegt, die für alle Säugetiere gilt.

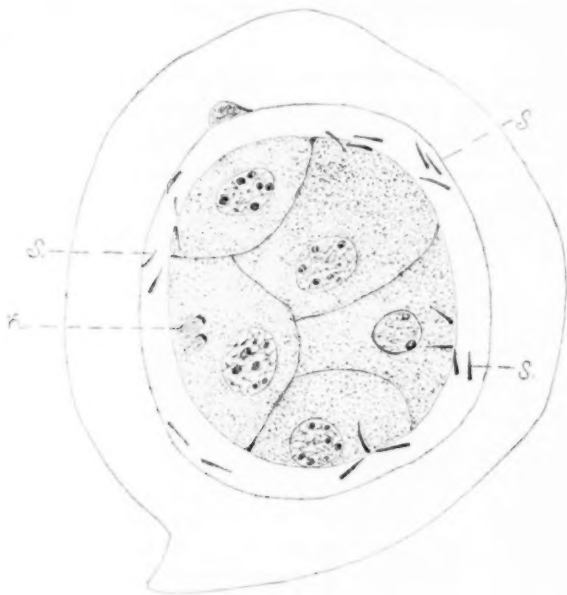


Fig. 1.

Inzwischen hatte ich Gelegenheit, diese Verhältnisse bei Kaninchen nachzuprüfen. Es wurden die Weibchen eine be-

stimmte Anzahl Stunden nach der persönlich beobachteten Begattung getötet und dann der Geschlechtsapparat in Schnittserien zerlegt, um festzustellen, was aus den Spermatozoiden geworden war, die in die Vagina ejakuliert waren. Es war mir besonders darum zu tun, festzustellen, ob die Spermien auch, noch vor Ausbildung der Blastula, in die sich teilenden Furchungskugeln eindringen. Dies geschieht, wie ich früher hervorhob, bei Fledermäusen nicht, bei diesen ist auch die Morula noch lange von der Zona pellucida umschlossen, und diese scheint ausser dem ersten befruchtenden Spermatozoid keine weiteren durchzulassen. Man kann dies als feststehend annehmen, da mir sehr viele Eier aus allen Stadien vorliegen, in denen niemals Spermien gefunden wurden, so lange die Zona sie umgab.

Bei Kaninchen verhält sich die Sache ganz anders. Die Eier zeigen zwar stets die Zona bei den hier beobachteten Stadien von 2, 4, 6, 8 Furchungskugeln, aber diese Zona hält die Spermatozoiden nicht zurück. So lange nur zwei Furchungskugeln vorhanden sind, sieht man zwar zuweilen einige Spermien in der Zona, aber niemals in den Furchungszellen oder zwischen diesen. Ist die Teilung aber weiter fortgeschritten (4, 6, 8 Zellen), dann zeigt fast jeder Durchschnitt solch eines Eies mehrere Spermien. Die meisten findet man am Innenrande der Zona und also zwischen dieser und den Eizellen, andere sind aber bereits in diese Zellen eingedrungen. Die beiden Abbildungen zeigen dies deutlich, die eine zeigt vier, die andere sechs Zellen. Diese sind von der Zona umschlossen, der zuweilen noch Zellen der Granulosa anliegen, und das ganze wird von einer zweiten Schicht (Aussenzona) umhüllt, welche weit dicker ist als die eigentliche Zona. Kirkham<sup>1)</sup> gab vor kurzem Abbildungen der Eier von Mäusen, die die gleiche doppelte Umhüllung zeigen.

24 Stunden nach der Cohabitation fand ich nur zwei Zellen, nach 30 Stunden deren vier und nach 48 Stunden sechs bis acht. Es scheint, dass die Spermien in dem Protoplasma zu kleinen, länglichen, tonnenförmigen Gebilden anschwellen, die das Chromatin nur an dem einen Pol zeigen. Solche wurden in beiden Figuren abgebildet und mit K bezeichnet. Ich habe sie nirgends in die

<sup>1)</sup> Maturation of the Egg of the white mouse. Transactions Connecticut Academy, Vol. XIII, p. 65, 1907, Textfigur 1—4.



Kerne der Zellen eindringen sehen, auch sah ich nicht, dass sie sich diesen Kernen anlegten wie bei den Fledermäusen. Ich kann noch hinzufügen, dass bei älteren Stadien, also bei der eigentlichen Blastula, ebensogut Spermien in deren Zellen treten, wie dies für Fledermäuse festgestellt wurde. Damit ist nun wahrscheinlich gemacht, dass gleiches für alle Säugetiere gilt; es werden jetzt die Haifische bearbeitet, über die ich später berichten werde.

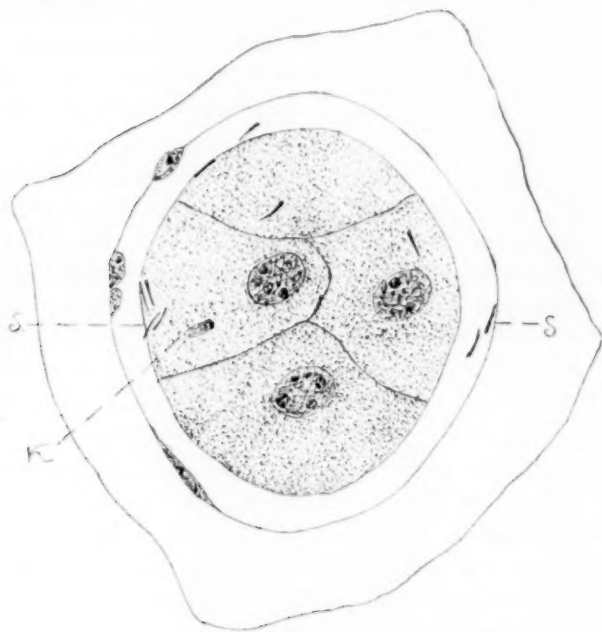
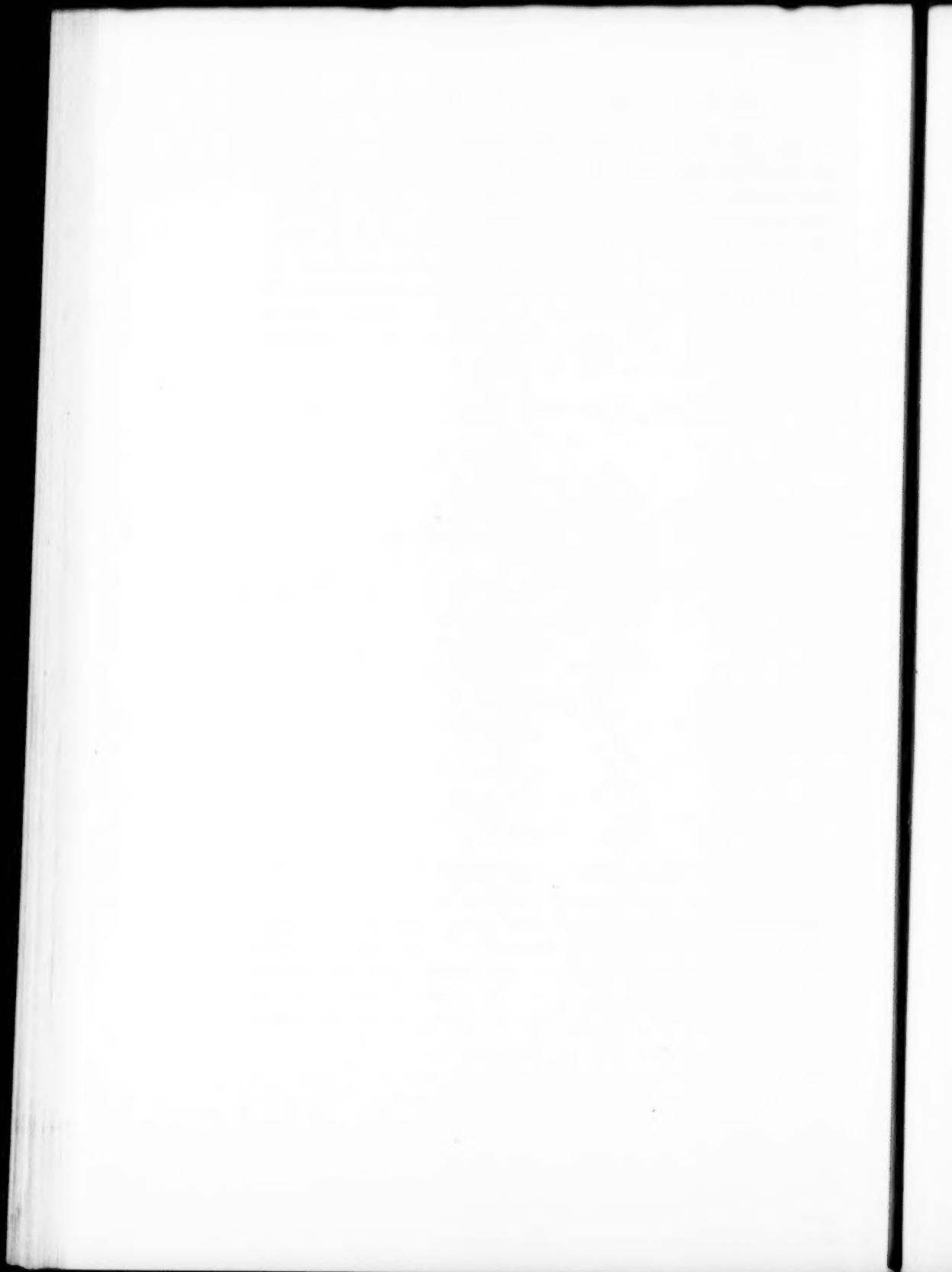


Fig. 2.

Ich fasse diese Erscheinung so auf, dass die Spermatozoiden einerseits als Aktivitäts- oder Energiespender zu betrachten sind, welche die Eizellen reizen, zur Teilung anregen, andererseits nehme ich an, dass die Spermatozoiden dem Ei Nahrungsstoffe zuführen, so lange dieses noch frei schwebt, also noch nicht mit der Uteruswand verklebt ist. Legt sich das Ei aber an die Mucosa an, dann spielen die Spermien wieder eine Rolle bei dieser Verklebung oder Umwachsung (Einbettung), wie ich bei Fledermäusen gezeigt habe. Bei Kaninchen konnte ich diese Stadien noch nicht beobachten.

Ob das Eindringen der Spermien auch irgend welche Rolle bei der Vererbung spielt, ist natürlich auf dem bisher befolgten Wege nicht zu ermitteln; das wird sich nur durch das Experiment feststellen lassen, indem man ein zweites vom ersten ganz verschiedenes Männchen einige Stunden nach der Befruchtung zu dem Weibchen lässt, oder dessen Samen künstlich injiziert. Ob auf diesem Wege etwas zu erreichen ist, bleibt abzuwarten. Die ersten Schritte in dieser Richtung sind getan, aber ich fürchte dabei auf grosse Schwierigkeiten zu stossen, die auseinanderzusetzen hier wohl nicht der Ort ist.

Utrecht, den 15. Dezember 1910.



Aus der Universitäts-Augenklinik in Freiburg i. Br. (Direktor: Geheimrat  
Professor Dr. Th. Axenfeld).

## Über die Entstehung des melanotischen Pigmentes im Auge der Wirbeltierembryonen und in Chorioidealsarkomen.

Von

Dr. Aurel v. Szily, Privatdozent und I. Assistent der Klinik.

Hierzu Tafel IV—VII.

Inhalt:	Seite
I. Einleitung . . . . .	87
II. Beschreibender Teil . . . . .	105
III. Kritischer Teil . . . . .	129
IV. Zusammenfassung . . . . .	145
V. Literatur . . . . .	147
VI. Tafelerklärung . . . . .	153

### 1. Einleitung.

Die dunklen Pigmente, die sogenannten Melanine, erfreuen sich einer weiten Verbreitung in der Tierreihe. Die dunklen Farbstoffe der Tegumente und Tegumentanhänge von Vertebraten und Avertebraten, die gefärbten Inhaltsbestandteile aller gewöhnlichen Pigmentzellen des Bindegewebes, ferner der Chromatophoren, der Zellen des Pigmentepithels der Retina, der melanotischen Tumoren usw. gehören alle in diese Gruppe hinein.

Unsere Kenntnisse über die Genese der eben erwähnten schwarzen Farbstoffe müssen aber noch recht dürftige genannt werden.

Soviel steht wohl fest, dass die von vielen Seiten her in Angriff genommene chemische Analyse der natürlichen Farbstoffe noch zu keiner einwandfreien Lösung der Frage nach der Herkunft des Melanins geführt hat. Während man früher nicht daran zweifelte, dass die dunklen Pigmente der Haut, sowie auch der Hautgebilde dem Blutfarbstoff entstammen, neigt man heute

einer anderen Ansicht zu. Man glaubt nicht mehr, dass sie einfach aufgespeicherte Abkömmlinge der Blutfarbstoffe sind, sondern führt sie mit Vorliebe auf komplizierte lokale Stoffwechselvorgänge in der betreffenden pigmentführenden Zelle selbst zurück.

Die Beweise, welche als Stütze für die Annahme einer autochthonen Bildung des Pigments in der Zelle angeführt und gegenüber ihrer Abstammung aus dem Blutfarbstoffe geltend gemacht werden, sind zweierlei Art. Der erste Beweis ist ein negativer, und bezieht sich darauf, dass die sogenannten „Melanine“ im Gegensatz zu den Blutfarbstoffen kein Eisen enthielten. Dieser Beweis ist jedoch kein zwingender. Ich erwähne bloss, dass z. B. M. B. Schmidt (104—106; 1889—1900) und E. Neumann (82; 1888) an sicher hämatogenen Pigmenten den Mangel an Eisen nachweisen konnten. Fehlender Eisengehalt kann also zur Entscheidung der Frage weder in dem einen, noch im andern Sinne verwendet werden, denn es kann sich ja immerhin beim Melanin um ein spätes, jenseits der Hämosiderinreaktion befindliches Stadium des Blutpigmentes handeln (Schmidt).

Einen viel wichtigeren Beweis für die mögliche Unabhängigkeit der Melaninentstehung vom Blutfarbstoff bildet der positive Nachweis der Bildung von melaninähnlichen Stoffen aus gewöhnlichem Eiweiss, wonach alle bisher bekannten tierischen Farbstoffe auf eine chromogene Gruppe des Eiweissmoleküls als Muttersubstanz zurückzuführen wären. Aber auch dieser Beweis ist kein unfehlbarer und der Skeptiker wird mit Recht zuvor noch den Nachweis der chemischen Identität des künstlichen Melaninfarbstoffes mit dem natürlichen Melanin einfordern dürfen.

Ein solcher Beweis ist jedoch schon deshalb mit den grössten Schwierigkeiten verbunden, weil es sich gezeigt hat, dass von den bisher untersuchten pathologischen und normalen Melaninen nicht zwei die gleiche Zusammensetzung haben.

Die grosse Bedeutung, welche den Fermenten im Chemosismus der Zelle zukommt, liess endlich in einigen Forschern die Vermutung aufkommen, dass auch bei der Bildung der mannigfaltigen Farben in der Natur fermentative Vorgänge eine Rolle spielen. Bertrand (11; 1896) verdanken wir die Entdeckung, dass gewisse Pflanzen ein oxydatives Ferment (Tyrosinase) enthalten, das Tyrosin unter Bildung dunkler gefärbter Substanzen zu oxydieren vermag. Seither ist der Nachweis der Tyrosinase in den Körpersäften und

Organextrakten der verschiedensten Pflanzen und Tiere gelungen. Die Umwandlung des Tyrosins in künstliches Melanin unter Einwirkung der Tyrosinase erfolgt unter Abgabe von Wasserstoff und Aufnahme von Sauerstoff ohne eine wesentliche Verschiebung des Verhältnisses zwischen Stickstoff und Kohlenstoff.

Das von C. Neuberg (83; 1908) aus einem melanotischen Nebennierentumor gewonnene Organextrakt blieb zwar ohne Einfluss auf das Tyrosin, vermochte jedoch auf Adrenalin und p-Oxyphenyläthylamin unter Farbstoffbildung einzuwirken. Eine weitgehende Bedeutung erhält aber diese Feststellung durch die Angaben Halles, wonach das Adrenalin in dem tierischen Organismus über die Stufe des p-Oxyphenyläthylamins aus Tyrosin entsteht.

Nach Jäger (53; 1909) ist die Melaninproduktion bei der Melanosarkomatose chemisch charakterisiert als ein oxydativer Umwandlungsprozess des Suprarenins, der im Zytoplasma unter der Wirkung spezifischer Zellfermente abläuft. Die chemische Auslösung des Farbstoffes erfolgt nach der Meinung dieses Autors auf enzymatischem Wege, wobei ihn dann die Zelle selbst synthetisch durch ihre spezifische Tätigkeit erzeugt: eine autochthone, metabolische Pigmentbildung (S. 86).

O. v. Fürth (24; 1909), dem wir zahlreiche wertvolle Untersuchungen über die Synthese der tierischen Farbstoffe verdanken, zerlegt die Prozesse physiologischer und pathologischer Melaninbildung auf Grund der bisherigen Erfahrungen in zwei Phasen:

1. Die Abspaltung zyklischer Komplexe aus dem Eiweissmolekül, wobei an die Mitwirkung autolytischer Fermente gedacht werden könnte und
2. die Überführung dieser zyklischen Komplexe durch die Wirkung oxydativer Fermente in Melanine.

Es erscheint nach v. Fürth nicht unwahrscheinlich, dass dieser Vorgang zuweilen noch dadurch kompliziert wird, dass

3. accessorische Gruppen (schwefelhaltige und eisenhaltige Komplexe und möglicherweise auch verzweigte aliphatische Ketten) in den Kondensationsprozess einbezogen werden.

Diese eben erwähnte Anschauung v. Fürths, welche die herrschende Ansicht der physiologischen Chemiker über das Wesen und die Entstehungsbedingungen der Melanine treffend

kennzeichnet, besitzt selbstverständlich bloss den Wert einer glücklich gewählten Arbeitshypothese. Ihre Richtigkeit werden erst weitere Untersuchungen beweisen müssen.

In der allerletzten Zeit gelang es nun H. Eppinger (20; 1910), einen sicheren Beweis für die Entstehung des Melanins aus dem Tryptophan zu erbringen. Er konnte in einem pathologischen Falle von Melaninbildung einen Zwischenkörper isolieren, der leicht unter Kondensation, bei gleichzeitiger Oxydation in einen schwarzen Farbstoff übergeht, ähnlich wie Anilin in Anilinschwarz. Es bleibt abzuwarten, ob die von Eppinger beschriebene Substanz auch alle Fälle von normaler Pigmentbildung zu erklären vermag.

Aber selbst eine eindeutige Beantwortung der hier ihrer Lösung harrenden wichtigen chemischen Fragen vorausgesetzt, muss bei Zeiten davor gewarnt werden, die Ergebnisse der Laboratoriumsversuche auf Vorgänge zu übertragen, wie sie im lebenden Organismus stattfinden. Diese Versuchung ist leider gross und nur allzuleicht wird der physiologische Chemiker, vertrauend auf seine ungleich exakteren Methoden, den Chemismus des Laboratoriums auf die lebendige Tier- und Pflanzenwelt uneingeschränkt übertragen wollen. Auf der anderen Seite blickt der Morphologe mit Anerkennung und Zuversicht auf die schönen Erfolge des Biochemikers, der ihn durch Versuche *in vitro* über den Abbau und die Synthese aller im Organismus vorkommenden Stoffe belehrt. Fehlte es doch selbst von seiten ausgezeichneter Morphologen nicht an der Mahnung: „Physikalische und chemische Betrachtungsweise sind auszubauen und gegenüber der morphologischen in den Vordergrund zu stellen“ (Albrecht in „Zellular-Pathologie“, 3; 1907).

Es wäre jedoch sicherlich gefehlt, wenn wir den Sinn dieser Worte Eugen Albrechts so deuteten, als müssten bei der Entscheidung biologischer Fragen morphologische Momente hinter die Resultate der physikalisch-chemischen Experimente zurücktreten. Ein solches Prinzip ist bei Vorgängen, soweit sie sich innerhalb der Zelle abspielen, nicht am Platze. Hier gehen morphologische und chemische Veränderungen Hand in Hand und es ist die Aufgabe des Biologen, den Zusammenhang dieser beiden Vorgänge zu erkennen und ihrer Bedeutung nach im einzelnen richtig zu würdigen. Dass hierbei je nach der Arbeitsrichtung des betreffenden Forschers bald die eine, bald die andere



Seite der Frage über Gebühr in den Vordergrund tritt, ist leicht denkbar. Es muss also hier, wie auf allen wissenschaftlichen Grenzgebieten, von Zeit zu Zeit von sachkundiger Hand die Bilanz gezogen werden, um auch dem mehr spezialistisch geschulten Forscher über den tatsächlichen Bestand des wissenschaftlichen Schatzes zu orientieren.

In der Pigmentfrage steht augenblicklich infolge von zahlreichen wichtigen Feststellungen die chemische Betrachtungsweise im Vordergrund und man hört nicht selten die Behauptung, es sei zwecklos, an die Lösung des Problems der Melaningenese anders als mit rein chemischen Methoden heranzutreten.

Es ist daher vielleicht zeitgemäss, dieser fälschlichen Anschauung gegenüber dem vernachlässigten morphologischen Standpunkt erneute und gebührende Geltung zu verschaffen.

Der morphologischen Bearbeitung der Frage nach der Pigmentgenese ergibt sich aber meines Erachtens eine Fragestellung von selbst, die ich in den folgenden zwei Punkten festlegen möchte:

1. liegt den durch die Chemiker isolierten Melaninkörnern ein heterogenes, etwa eiweissartiges Stroma zugrunde?
2. wenn ja, von welchem Teile der Zelle, resp. von welcher Zellgruppe sind diese Stromata herzuleiten?

Als Vorläufer der Ansicht, dass in den Granulis der echten Pigmentzellen organisierte lebende Teile vorliegen, ist vor allem der Begründer der „Granulalehre“ Altmann selbst zu nennen. Aber erst Reinke (97; 1894) hat den einwandfreien Nachweis erbracht, dass es sich, wenigstens in den von ihm untersuchten Fällen von Pigmentierung, nicht bloss um eine körnige Farbstoffabscheidung handelt, sondern um wirkliche Granula, d. h. um Organellen, an welche der Farbstoff gebunden ist. Er hat bekanntlich bei den Pigmentzellen der Salamanderlarve nachgewiesen, dass der Farbkörper durch Oxydation zerstört werden kann und dass alsdann ungefärbte Granula hinterbleiben, welche ihrerseits durch Safranin tingierbar sind.

Nach Galeotti (25; 1895) sollen bei Kröten und Frosch-embryonen in den Epithelzellen mit Fuchsin darstellbare Körnchen vorkommen, die sich späterhin in echtes Pigment verwandeln. Form und Anordnung dieser Körnchen lässt nach Galeotti keinen Zweifel zu, dass es sich um Jugendzustände des Pigments handelt.

Auf ähnliche Weise geht auch nach Alfred Fischel (21; 1896) die Entwicklung des Pigments vor sich. Er fand, dass sich innerhalb der späteren Pigmentzellen in immer reichlicherer Weise Körnchen entwickeln, die anfangs lichter sind und erst später eine dunklere Färbung annehmen. Diese helleren Körnchen sieht Fischel als Pigmentbildner an, die durch spezifische Umwandlung oder Zusammensetzung mit einem Farbstoff zu Pigment werden.

Nach Leydig, Reinke u. a. sollen die Augen albinotischer Tiere in den Retinaepithelien an Stelle der gefärbten Körperchen ungefärbte gleicher Art aufweisen.

Es scheint danach zweifellos zu sein, dass gewisse Pigmentzellen und besonders die typischen Chromatophoren besondere Granula hervorbringen, in welchen sich die Farbstoffbildung lokalisiert, und die daher als primitive, farblose Pigmentträger zu bezeichnen sind. Inwieweit freilich die Körner aktiv an der Farbstoffbildung beteiligt sind, bleibt auf Grund dieser Untersuchungen nach wie vor unentschieden.

Die zweite wichtige Frage, die hier noch von morphologischer Seite ihrer Beantwortung harft, ist die: von welchem Teile der Zelle resp. von welcher Zellgruppe sind diese Stromata herzuleiten?

Für die grössere Zahl der Autoren, die die Pigmentfrage mit der Bioblastenlehre Altmanns in Beziehung bringen, ist die nächstliegende Annahme die, dass die Stromata unabhängig vom Zellkern im Cytoplasma entstehen. Zwar konnten am Zellkern die verschiedensten Veränderungen in der Färbbarkeit, in der Form und Zahl der Nukleolen usf. erkannt werden, aber der Nachweis einer direkten Beteiligung des Zellkerns an der Bildung der Primärgranula ist bisher nicht gelungen. Den darauf bezüglichen Angaben von Galeotti (25; 1895) stehen ebenso bestimmte negative Erhebungen von M. Heidenhain (41; 1907) gegenüber.

Es wurde daher auch Behauptungen, die den Zellkern zur Pigmentbildung in Beziehung brachten, bis auf den heutigen Tag wenig Beachtung geschenkt. Wir müssen aber an diese Frage schon deshalb ausführlicher herantreten, weil sie in Verbindung steht mit jenem wichtigen allgemein-biologischen Problem über die bisher noch wenig bekannte Wechselbeziehung zwischen Protoplasma und Zellkern, auf die ich weiter unten noch näher zu sprechen komme.

Von den älteren Beobachtern, die für eine Beteiligung des Zellkerns an der Pigmententstehung eintraten, ist vielleicht an erster Stelle Mertsching (72; 1889) zu nennen. Er stützt seine Ansicht durch Befunde an den Querschnitten der Haarrinde und an Melanosarkomzellen, wo nach seiner Meinung das Pigment zuerst in der sogenannten Kernmembran auftreten soll. Bei Mertsching finde ich zuerst die Ansicht deutlich ausgesprochen, der wir im folgenden noch öfters begegnen werden, dass die Pigmentbildung im Bindegewebe ebenso wie in der Epidermis in Beziehung zum Zerfall der Zelle, in erster Linie des Zellkerns steht.

Weitere Angaben über Pigmenteinschlüsse in den Zellkernen der verschiedensten Tierarten haben Steinhaus, Leydig, Maurer, Ajello, Rosenstad u. a. gemacht. Bei der Bewertung solcher Behauptungen ist aber grösste Vorsicht geboten, weil infolge der bekannten Anlagerungen des Pigmentes an die Kernmembran eine Entscheidung der Frage, ob es sich im gegebenen Falle tatsächlich um eine intranukleäre Lagerung der Pigmentkörnchen handelt, oft mit den grössten Schwierigkeiten verbunden ist. Gelegentlich seiner Untersuchungen über die Beziehungen zwischen den Pigmentbändern des Mantels und denen der Schale bei *Helix nemoralis* L. und *hortensis* Müller, hat Distaso (17; 1908) einen direkten Zerfall des Kerns in Pigment beobachten können.

Unter den Dermatologen hat sich namentlich Jarisch (56; 1892) auf Grund seiner Befunde an Schwänzen von etwa 15 bis 20 mm langen Tritonlarven zugunsten der Herkunft des Pigments aus Kernsubstanz ausgesprochen, ohne indes wirkliche Beweise für die Richtigkeit seiner Anschauung geliefert zu haben.

Für das Melanosarkom hat vielleicht zuerst Lukjanow (68; 1891) den Pigmentierungsvorgang als einen teilweisen oder vollständigen Kerntod aufgefasst, wobei die freigewordenen Plasmosomen sich zum Pigment umwandeln sollten.

Ausser den technischen Schwierigkeiten, welche bei der Entscheidung der Frage über den Austritt von Kernteilchen ins Cytoplasma eine glatte, einwandfreie Beurteilung sehr erschwerten, standen für eine ganze Reihe von Forschern einer solchen Möglichkeit von vornherein noch andere, nicht weniger wichtige theoretische Bedenken entgegen.

Ich erinnere bloss an jene verbreitete Anschauung, die bis zur neuesten Zeit in Heidenhain (41; 1907) ihren gewichtigsten Vertreter fand, wonach der Kern innerhalb des Zellprotoplasmas in der Teilungsrube in vollständigem Zustande der Untätigkeit verharren soll. Er bildete sozusagen den ruhenden Punkt innerhalb des funktionierenden Protoplasmas. Die Aufgabe des Zellkerns beschränkt sich nach dieser Auffassung ausschliesslich auf den schöpferischen Akt der Erzeugung neuer lebender Teile. Demnach wäre der Kern im Wechselverhältnis mit dem Protoplasma in den meisten Fällen, vielleicht nur mit Ausnahme der Drüsenzellen im Sekretionszustand, allein der nehmende Teil, der aus dem Gesamtstoffumsatz der Zelle für seinen Bestand und für die Bewahrung seiner spezifischen Qualität gewissermaßen den grösseren praktischen Vorteil zöge.

Als besonders wichtige und lehrreiche Beweise für die Bedeutung des Kerns in der Zelle werden die schönen Experimente M. Nussbaums (85; 1885) und A. Grubers (33; 1883) angeführt, welche den einwandfreien Beweis lieferten, dass kernlose Teilstücke von Infusorien unfehlbar zugrunde gehen. A. Gruber schliesst aus seinen Versuchen an „Actinophrys“, dass der Kern keine Bedeutung für diejenigen Funktionen des Zellkörpers hat, welche nicht direkt in Beziehung zur Fortpflanzung stehen, also zur Bewegung (Pseudopodienbildung), zur Nahrungsaufnahme, Exkretion (Pulsation der kontraktilen Vakuole) und zum Wachstum; auch auf die äussere Gestalt kann er einflusslos sein.

Eine Ergänzung zu diesen eben erwähnten Experimenten ist nun von Verworn (111; 1888) gemacht worden. Er entfernte bei *Thalassicola*, einem durch seine Grösse ausgezeichneten Radiolar, den Kern und fand, dass derselbe, selbst wenn er vor allen Schädlichkeiten geschützt blieb, nach einiger Zeit stets zugrunde ging, ohne die geringsten Regenerationserscheinungen erkennen zu lassen.

Aus ähnlichen Versuchen, deren Zahl bis zur neuesten Zeit aus der Literatur beliebig vermehrt werden könnte, geht deutlich hervor, dass weder der Kern, noch das Protoplasma allein, die Hauptrolle im Leben der Zelle spielt, sondern beide in gleicher Weise am Zustandekommen der Lebenserscheinungen beteiligt sind (Verworn). Eine ähnliche Ansicht vertritt Rabl in seiner an der Universität Leipzig gehaltenen Antrittsvorlesung

(1906), in welcher er gegen die Theorien Weismanns und O. Hertwigs Stellung nimmt, wonach die chromatische Substanz der Geschlechtskerne als der alleinige Träger der „Vererbungssubstanz“ anzusehen wäre. Er hält zur Vererbung, zur Wiederholung der Entwicklungsprozesse, als deren Endresultat die Eigenschaften der Eltern im Kinde wieder erscheinen, alle Zellbestandteile in gleicher Weise für nötig. Er gelangt unter Berücksichtigung aller wichtigen Versuchsergebnisse zu dem Schlusse, dass die Qualitäten der Teile des Kerns nur bei qualitativ gleicher Teilung des Protoplasmas unverändert erhalten bleiben können, dass dagegen ungleiche Teilung des Protoplasmas eine qualitative Veränderung des Kerns in Gefolge haben muss.

Nach Rabl (95; 1906) stehen Kern und Protoplasma in den innigsten Wechselbeziehungen zueinander. Diese Wechselwirkungen zwischen Kern und Protoplasma sind materieller oder substantieller Art. Das Protoplasma nimmt zweifellos Substanzen aus der Umgebung auf und gibt dieselben zum Teil an den Kern ab, zum Teil werden sie von ihm selbst weiter verarbeitet. Er empfängt aber auch — und darin erblicke ich gegenüber den Ansichten Heidenhains einen prinzipiellen Fortschritt — Substanzen aus dem Kern, diese verbinden sich ihrerseits mit gewissen Substanzen des Protoplasmas und aus dieser Verbindung gehen neue Substanzen mit neuen Eigenschaften hervor.

Es sei jedoch ausdrücklich hervorgehoben, dass diese Auffassung C. Rabls über die Abgabe von Stoffen aus dem Kern ans Cytoplasma sich lediglich auf das veränderte Kernbild stützt, welches Drüsenzellen im Stadium der lebhaften Sekretion darbieten. Von der Abgabe morphologisch sichtbarer Teile aus dem Kernbestand ans Cytoplasma ist nirgends die Rede.

Durch die grundlegenden Untersuchungen Richard Hertwigs (45; 1898 und 47; 1903) ist die Frage der Kernplasmabeziehung in eine neue und sowohl für die allgemeine Biologie, als auch im speziellen für die Pigmentgenese gleich bedeutungsvolle Phase getreten. Ich kann nicht umhin, auf die mit dieser Frage zusammenhängende Literatur hier etwas genauer einzugehen, obwohl sie sich zum grössten Teil vorläufig auf niedrig organisierte Tiere bezieht. Die Übertragung der Ergebnisse dieser Forschung auf die Metazoenzelle hat aber schon begonnen und verspricht uns auch hier viel neue und wichtige



Aufschlüsse zu geben über die mannigfaltigen, bisher unbekannten Wechselbeziehungen zwischen Zellkern und Protoplasma.

R. Hertwigs Untersuchungen beziehen sich auf die Protozoen. Er fand im Jahre 1898 (45) bei *Actinosphaerium* Eichhorni das Plasma von zahlreichen, oft in Strängen gelagerten chromatischen Körperchen durchsetzt, denen er einige Jahre später (1902) den Namen „Chromidien“ gab. Die Körnchen stammen aus dem Kern und spielen eine wichtige Rolle im Zellleben. Sie nehmen bei übermässiger Fütterung, wie auch bei intensivem Hunger an Masse zu. Ihre Beziehung zum Kern wird dadurch besonders deutlich gemacht, dass sich diese unter Umständen ganz in Chromidien auflösen können. Bei Monothalamien ist wiederum der umgekehrte Vorgang zu beobachten. Hier treten die Chromidien in Form eines distinkten Chromidialnetzes auf, das wieder Beziehungen zu dem Kern zeigt, aus dem sich Kerne sogar neu bilden können.

Nach weiteren Untersuchungen Hertwigs kommt bei den von ihm untersuchten Protozoen ein Chromidialapparat normalerweise immer vor und scheint aus Chromatin und Nukleolarsubstanz zusammengesetzt zu sein. Die Chromidien der Proctistenzelle sind nach seiner Meinung vergleichbar mit jenen Chromatinpartikeln, die bei der Eireifung aus den Kernen von Metazoeizellen auswandern können.

Das Hauptergebnis seiner Untersuchungen hat Richard Hertwig dahin zusammengefasst: „dass jeder Zelle normalerweise eine bestimmte Korrelation von Plasma- und Kernmasse zukommt“. Diese Gesetzmässigkeit bezeichnet er als die „Kernplasmarelation“ (47; 1903 und 48; 1903). Die Wechselwirkung von Kern und Plasma denkt sich Hertwig so, dass der Kern zunächst dem Protoplasma Teile entnimmt, wobei dieses in eine funktionierende Substanz und in einen in den Kern eintretenden Rest gespalten wird. Die hierdurch erfolgende Zunahme der Kernsubstanz nennt er: „funktionelles Wachstum des Kerns“. Dieses funktionelle Wachstum des Kerns kann unter pathologischen Bedingungen zu seiner Hypertrophie führen. Es besteht dann ein Missverhältnis zwischen Kern und Plasma, welches dadurch wieder seinen Ausgleich finden kann, dass weitere Assimilation von Stoffen unterbleibt und der Kern durch Resorption und durch Abgabe an das Plasma seinen Inhalt reduziert.

In solchen Fällen wird die „Kernplasmarelation“ dadurch wieder hergestellt, dass Chromatin in das Protoplasma ausgestossen wird, wo es sich dann unter Umständen zu einer bräunlichen Masse verfärbt.

Die Umwandlung von Chromidien in Pigment hat R. Hertwig bei *Actinosphaerium* beobachtet. Sie tritt hier unter verschiedenen Bedingungen auf: bei der Encystierung, bei übermässiger Fütterung und bei Hunger. Also überall dort, wo auf natürliche oder künstliche Weise der Gleichgewichtszustand zwischen Protoplasma und Zellkern eine Störung erfuhr. Wenn der Kern im Verhältnis zum umgebenden Cytoplasma über eine gewisse Grenze sich vergrössert, muss, wie schon erwähnt, damit das Gleichgewicht wieder hergestellt wird, ein Teil des Chromatins ans Plasma abgegeben werden. Das abgestossene überschüssige Chromatin oder die Chromidien, wie wir diese Chromatinbrocken von nun an nennen wollen, werden entweder verbraucht resorbiert, oder in bräunliche Pigmentkörner verwandelt.

Durch die eben erwähnten grundlegenden Untersuchungen Hertwigs, und nicht weniger auch infolge der an sie geknüpften klaren und logischen Folgerungen eröffneten sich ganz neue Ausblicke für die gesamte feinere Zellforschung. Es wurden jedoch nicht nur von neuen Gesichtspunkten aus weitere Daten zur Bestätigung und Ausbau der Hertwigschen Lehren gesammelt. Jetzt, wo der Bann gebrochen war, der bis dahin für die meisten Autoren die Annahme eines Austritts von Kernteilchen in das Cytoplasma unmöglich erscheinen liess, war die Zeit gekommen, um auch ältere Angaben erneut auf ihre Richtigkeit zu prüfen und mit den Ideen Hertwigs in Beziehung zu bringen.

Da sind zunächst jene immer wiederkehrenden Angaben über die Beziehungen gewisser spezifischer Strukturen in den Drüsenzellen zu dem Zellkern einer Nachprüfung zu unterziehen.

M. Nussbaum (84; 1877—1879) hat bekanntlich in Pankreaszellen von Amphibien fadig strukturierte Körper beschrieben, die er als „Nebenkerne“ bezeichnet und denen gleichsetzt, die in Spermatiden und den Dotterkernen der Eier vorkommen. Ähnliche eigenartige, sich stark mit Chromatinfarbstoffen tingierende Fäden hat Gaule (26—28; 1880—1881) in Blutkörperchen, Pankreas- und Leberzellen vom Frosch gesehen.



Ogata (87; 1883) hat dann ausdrücklich betont, dass sie aus Körpern bestehen, die aus dem Kern in das Plasma ausgetreten sind. Eine Ansicht, der M. Heidenhain aufs bestimmteste entgegentritt. Platner (91; 1886) hat diese Nebenkerne mit der Bildung der Zymogene in Beziehung gebracht und fand, dass sie mit dem Auftreten der letzteren verschwinden. Ähnliche Angaben macht auch Mathews (70; 1899) auf Grund von sorgfältigen Untersuchungen an Pankreaszellen von *Necturus* und Leberzellen vom Frosch. All diese Autoren stimmen darin überein, dass die fraglichen Gebilde stark chromatisch sind, wahrscheinlich aus einem Nukleoalbumin bestehen und direkt vom Chromatin des Kerns abzuleiten sind. Über die Art und Weise ihrer Abstammung aus dem Kern hat sich Laguesse (65; 1899) geäußert. Nach seiner Meinung sollen sie durch ungleiche (heteropole) Kernteilung entstehen. Er hält sie für: „une sorte d'apport nutritif du noyau au Protoplasme“.

Als Zellstrukturen, die vielleicht mit den Chromidien der Protisten vergleichbar sind, wären dann noch die „Mitochondria“ Bendas (10; 1902) zu nennen. Es sind das Körnchen, die dieser Forscher vor allem in den Samenbildungszellen gefunden hatte und die durch besondere Methoden von anderen Zelleinschlüssen unterschieden werden können. Sie bilden den Spiralfaden der Spermien. Benda hält sie nach weiteren Untersuchungen an Wimper- und Muskelzellen für spezifisch motorische Apparate. Eine Reihe von weiteren wichtigen Beobachtungen verdanken wir Meves (79; 1901) über die sich zu körnigen Fäden aneinanderfügenden Mitochondrien, den sogenannten Chondromiten. Sie bilden einen regelmässigen Befund bei der Spermatogenese.

Es sei hier noch kurz an andere Differenzierungen im Cytoplasma erinnert, an die sogenannten Pseudochromosomen, Zentralkapseln (auch Centroformien und Archoplasmaskleifen genannt), unter welchem Namen mehr oder weniger zusammengehörige Gebilde beschrieben wurden. Auffallend ist ihre morphologische und tinktorielle Ähnlichkeit mit richtigen Chromosomen. Trotzdem betont M. Heidenhain (41; 1907) ihre Entstehung im Cytoplasma, während Folke Henschen (42; 1903) für eine Abstammung aus dem Kern eintrat.

Ebenso werden von manchen Autoren die von Holmgren (51; 1901) beschriebenen Trophospongien hierher gezählt, wenig-

stens diejenigen intensiv tingierbaren Netze, welche je nach verschiedenen Funktionszuständen der Drüsenepithelien ein verschiedenartiges Aussehen haben und mit Kernfarbstoffen gefärbt werden können.

Zu entscheiden wäre weiterhin, ob die von v. Lenhossék so genannten Tigroidschollen, die je nach dem Funktionszustande der Ganglienzellen grosse Verschiedenheiten zeigen sollen, wirklich mit dem Chromatin der Zellkerne verwandt, oder gar, wie manche glauben, mit ihm identisch sind. Auch M. Heidenhain (41; 1911) hat sich neuerdings der Ansicht angeschlossen, „dass das Tigroid aller Wahrscheinlichkeit nach ein Cytochromatin ist, und wir sind deswegen berechtigt, die weitere Frage anzuschliessen, ob das Tigroid bei dem relativ geringen Volumen des Kerns eventuell bestimmt ist dessen Masse zu substituieren.“ (S. 870).

Endlich sei noch der im Jahre 1898 von C. Golgi beschriebene Apparato reticolare erwähnt, der ein an Chromsilberpräparaten der Ganglienzellen sichtbares, merkwürdiges Netzwerk darstellt. Später haben Negri (81; 1899), Pensa (89; 1899) und Kopsch (61; 1902) dieses Netzwerk mit derselben Methode auch in den verschiedensten Drüsenzellen nachgewiesen, während Marengi (69; 1903) über ähnliche Befunde in den Epidermiszellen von *Ammocoetes*, Veratti (110; 1902) in den quergestreiften Muskelfasern bei Larven von *Gastrophilus equi* berichtet.

Einen weiteren Ausbau erhielt die Lehre vom Hertwigschen Chromidialapparat durch Beiträge von seiten der Mitarbeiter und Schüler dieses hervorragenden Forschers.

Hier sind zunächst die interessanten Mitteilungen Goldschmidts zu erwähnen. Die Untersuchungen von Goldschmidt (29; 1904) beziehen sich auf den gemeinen Spulwurm, *Ascaris lumbricoides* L., *Ascaris megaloccephala* Cloqu. Es handelt sich zugleich um den ersten Versuch einer systematischen Übertragung der Hertwigschen Beobachtungen auf die Metazoenzelle.

Die Gewebe der Ascariden zeichnen sich zum Teil dadurch aus, dass sie nicht durch Zellteilung wachsen, sondern durch ungeheure Grössenzunahme einer geringen Zahl von Zellen. So besteht nach Goldschmidt der rund 7 cm haltende Ösophagus aus 33 Zellen, das Exkretionsorgan aus drei Zellen, der

Enddarm, die Lippen, der Spiculaapparat aus einigen wenigen grossen Zellen. Naturgemäss bieten alle diese Zellen allerlei merkwürdige funktionelle Strukturen dar.

Die intensive Ausprägung des Chromidialapparates lässt das Material für die in Frage stehenden Untersuchungen äusserst geeignet erscheinen. Die Struktur findet sich nach Feststellungen von Goldschmidt nur in den Zellen von lebhafter Funktion, also in Epithelmuskelzellen, Körpermuskelzellen, Muskelzellen der inneren Organe, resorbierenden Epithelien und Drüsenzellen. Der Chromidialapparat besteht aus einem System von Fäden, Chromidialfäden, Chromidialsträngen, die typische Reaktion, Struktur und Anordnung innerhalb des Cytoplasmas zeigen. Sie färben sich stets intensiv chromatisch, in gleichem Farbenton, wie das Chromatin des Kerns. Die einzelnen Fäden verlaufen meist stark gewunden durch das Cytoplasma, sind von wechselndem Umfang und meist fein vakuolisiert. Am dichtesten sammeln sich die Fäden immer um den Kern, den sie völlig umspinnen können. Auch direkte Beziehungen zum Kern sind nachzuweisen: Auflagerungen der Fäden auf die Kernmembran, wahrscheinlich auch Eindringen in den Kern. Sodann treten aus den Kernen bisweilen chromatische Körper aus, die mit der Neubildung der Chromidien zusammenhängen.

Überaus bemerkenswert sind die Angaben Goldschmidts über die wechselnde Struktur des Chromidialapparates je nach dem Funktionszustand der betreffenden Zelle. Bald ist er mächtig entwickelt, bald schwach oder fehlt sogar vollständig. Nachweislich hängt dies mit verschiedenen Funktionszuständen der Zelle zusammen. Zunächst ergibt sich die Regel, dass stärker beanspruchte, funktionsmannigfaltigere Zellen auch reichere Chromidienbildung aufweisen. Bei den Drüsenzellen sehen wir die Chromidien nur auftreten, wenn der Kern ruht, gänzlich fehlen, wenn er in Wechselbeziehung zum Plasma tritt. In den Darmepithelzellen treten sie nur auf, wenn die Zelle in lebhafter Funktion ist, was durch die Anwesenheit von Nahrungströpfchen bewiesen wird: in gehungerten Tieren, also bei untätigen Darmzellen, verschwinden sie. In den Muskelzellen konnte endlich Goldschmidt den direkten experimentellen Beweis des Zusammenhangs mit der Funktion liefern. — Bei starker Funktion (Tetanus, Alkoholreizung) vermehren sie sich zunächst mächtig und degene-

rieren schliesslich bei übermässiger Beanspruchung ohne die Möglichkeit eines Ersatzes. Sie werden aufgebraucht.

Wie wir aus diesem kurzen Auszug der Goldschmidtschen Abhandlung sehen, besteht zwischen dem Chromidialapparat der Protozoen und der niedrig organisierten Metazoen die weitgehendste Übereinstimmung, nicht nur in morphologischer Beziehung, sondern auch was die Abhängigkeit vom jeweiligen Funktionszustand der Zelle anbelangt.

Der erste Versuch, auf Grund dieser neuen Entdeckungen die Pigmentbildung in Melanosarkomen einer genauen Prüfung zu unterziehen, stammt von R. Rössle (99; 1904) und ist unter der persönlichen Leitung Hertwigs ausgeführt worden.

Der bemerkenswerteste Befund, welcher sich hier seinen Augen darbot, ward zugleich bestimmend für seine ganzen Ansichten über den Pigmentierungsvorgang in diesen Geschwülsten: der grosse Gehalt der Kerne an Nukleolarsubstanz. Diese Überproduktion an Nukleolarsubstanz ergab sich nicht so sehr in den pigmentfreien und protoplasmaarmen Rundzellen, als vielmehr ganz besonders in den pigmentierten Spindelzellen und Rundzellen und zwar denjenigen, deren Pigmentreichtum noch nicht beträchtlich war, die also in Pigmentbildung offenbar begriffen waren. An anderen Zellen befand sich die Nukleolarsubstanz in lebhafter Umbildung und Verarbeitung. Man findet an solchen Nukleolen: Abschnürung von Tröpfchen, Bildung von Ketten- und Flaschenformen und vakuolenartigen Aufhellungen. Im Anschluss daran glaubt Rössle schliesslich auch den Austritt von Nukleolarsubstanz aus dem Kern und die Umbildung derselben im Protoplasma zu Pigment festgestellt zu haben.

Der typische Pigmentierungsvorgang verläuft nun nach seiner Meinung auf folgende Weise: Der in den jugendlichen Stadien noch chromatinreiche Kern, mit wenig Nukleolarsubstanz, verarmt zunächst beim Anwachsen der Zelle über ein gewisses Maß mehr und mehr an Chromatin, bereichert sich aber offenbar auf dessen Kosten mit Nukleolarsubstanz. Rössle bezeichnet dieses Stadium: die grosse pigmentlose Rundzelle (I. Stadium). In diesem Stadium pflegen nicht selten Mitosen aufzutreten. Auf diese Weise entstehen dann pigmentlose Rundzellen mit relativ grossem bläschenförmigem Kern und meist bereits recht grossen und zahlreichen Kernkörperchen. Weiterhin wächst die Zelle

offenbar sehr schnell in typischer Weise aus, wobei das Plasma bedeutend an Masse zunimmt und zunächst plumpe Fortsätze bildet. Stadium der pigmentlosen grossen Spindelzelle (II. Stadium).

In allen diesen Entwicklungsstufen soll die Färbung des Kerns oft deutlich die lebhaftere Verarbeitung von Chromatin zu Nukleolarsubstanz erkennen lassen, indem die ursprünglichen blauen Kernnetze bei der Färbung mit Hämatoxylin-Eosin einen deutlich rötlich-violetten Ton annehmen.

Ist erst das meiste Chromatin in Nukleolarsubstanz verwandelt, so besteht unter Umständen der Kern überhaupt fast ausschliesslich aus dem Kernsaft und einem im Mittelpunkt desselben schwimmenden riesenhaften Nukleolus. Während die Anhäufung von Nukleolarsubstanz nun weiter fortschreitet, sendet das Protoplasma mehr und feinere Ausläufer aus. Stadium der pigmentlosen Chromatophore (III. Stadium).

Nun beginnt die Pigmentierung. Überrascht man ihre Entstehung, so sieht man aus dem Kern Teilchen austreten, welche die Farbenreaktion der Kernkörperchen geben, und später den Kern mit einem bräunlich-schwärzlichen Mantel umgeben. Aus diesem Vorgang wird dann sehr schnell die typische Chromatophore (IV. Stadium), die grosse, protoplasmareiche Zelle, mit ovalem bläschenförmigem Kern und langen bandartigen Ausläufern, welche das Pigment zuerst ausschliesslich beherbergen.

Während der Zelleib nun stärker gefärbt wird, behält er anfangs noch die spezifische amöbenähnliche Form bei. Bald aber verliert er seine Ausläufer, und die Zelle erhält die Form einer stumpfen Spindel. Stadium der pigmentierten Spindelzelle (V. Stadium).

Von da ab ist zweierlei möglich: entweder wird die Spindel-form beibehalten, indem sich die Zelle verschmälert und stärker (absolut und relativ) pigmentiert; solche Zellen legen sich dann den Alveolarsepten parallel an, so dass sie einen Teil derselben zu bilden scheinen und dazu beitragen, diese breiter und pigmentreicher erscheinen zu lassen und die Grenze zwischen Stroma und Geschwulstmasse zu verwischen. Solche Partien machen vollkommen den Eindruck von einem stark pigmentierten Spindelzellensarkom; in dieser Form können sich die veränderten Chromatophoren, sogar unter hochgradiger Verschmälerung,

Dunkelfärbung und Kernverkleinerung, lange halten. Oder aber die pigmentierte Spindelzelle kugelt sich immer mehr ab, und verkleinert sich im ganzen (pigmentierte Rundzelle), bis der Farbstoff zu vollkommen undurchsichtigen, fast schwarzen, den Kern ganz verbergenden Schollen kondensiert ist.

Die bösartigen Zellen sind die Jugendformen der Melanosarkomzelle, welche sich, wie schon oben erwähnt, nach Rössles Ansicht durch eine Überproduktion von Nukleolarsubstanz auszeichnen. Neben dieser Art der Pigmentierung läuft aber noch eine zweite einher, die Rössle als Pigmentdegeneration bezeichnet. Der Kern entledigt sich seines Inhalts, die herausgeschleuderte Nukleolarsubstanz verwandelt sich innerhalb des Zelleibes in massenhaftes Pigment. Da sich jedoch die in Pigmentdegeneration befindlichen Zellen nicht teilen, so ist diese Art der Pigmentierung für die Frage des Geschwulstwachstums belanglos. Es ist also für diesen Fall der übliche Vergleich der Geschwulstzellen mit embryonalen Zellen richtig; die Degeneration ist aber etwas, was mit dem Wachstum des Tumors in keiner Beziehung steht.

Was die Abhängigkeit der Pigmentbildung von den Blutgefässen anbetrifft, so stellt sich Rössle dieselbe lediglich als eine indirekte vor. Grössere dünnwandige Gefässe, sowie Zirkulationsstörungen jeglicher Art (namentlich Stauungen) sollen die Ernährungsgrösse der Sarkomzelle derart beeinflussen, dass eine Pigmentbildung erfolgt. Während bei normaler Kapillarernährung die Sarkomzellen sich offenbar ohne Erschöpfung und Ende, und ohne Veränderung ihres morphologischen Charakters weiterzuteilen vermögen, erlischt diese Fähigkeit sofort, sobald sie bei der Wucherung an ein grösseres dünnwandiges Gefäss (Prokapillaren) oder in die Nähe eines Lymphgefässes gelangen. Dasselbe geschieht, wenn im Geschwulstgewebe neue, durchlässige Gefässe gebildet werden. An solchen Stellen tritt alsbald eine Überernährung ein, deren Folge das Aufhören der Teilung und die Pigmentbildung ist.

Eine Bestätigung der Angaben von Rössle für Melanosarkom hat Staffel (1906 Münch. med. Wochenschrift) beim Xeroderma pigmentosum geliefert. Er legt das Hauptgewicht auf das Austreten von nukleolärer Substanz ins Plasma, ohne jedoch, wie mir scheint, für diese Behauptung zwingende Beweise erbracht zu haben.



Die Reihe dieser Mitteilungen beschliesst eine erst kürzlich erschienene Monographie von E. Meirowsky (76; 1910).<sup>1)</sup>

Dieser Autor hat seine Objekte zumeist mit absolutem Alkohol fixiert, und nach Einbettung in Celloidin, gelegentlich auch in Paraffin, nach der von Pappenheim angegebenen und von Unna für Schnittfärbung modifizierten Methylgrün-Pyroninmethode gefärbt.

Untersucht wurden auf verschiedene Weise vorbehandelte Hautstücke, Teile von pigmentierten Geschwülsten und embryonale Augen.

Er findet überall, wo es zur Pigmentbildung kommt, zunächst eine Vermehrung der pyroninroten Kernsubstanz. Unter dieser Bezeichnung versteht er jene färberisch darstellbare Kernsubstanz, welche bei der von ihm benutzten Färbung durch das Pyronin rot gefärbt erscheint. In den darauf folgenden Stadien soll die pyroninrote Kernsubstanz zum Teil in die Kernmembran überfließen, zum grösseren Teil jedoch ins Cytoplasma ausgestossen werden. Die pyroninrote Kernsubstanz erscheint im Protoplasma entweder in Gestalt von kugeligen oder feinkörnigen, oder aber auch verschieden geformten Gebilden. Wenn nun an diesen Vorgang anschliessend die Pigmentierung eintrat, so konnten alle Nuancen von der pyroninroten Kernsubstanz bis zum tiefen Schwarz der ähnlich geformten Pigmentteilchen aufgefunden werden.

Aus diesem Verhalten schliesst Meirowsky darauf, dass die rote Kernsubstanz in Pigment übergeht.

Was die Natur der durch Pyronin rot gefärbten Kernsubstanz anbelangt, so handelt es sich nach der Ansicht von Meirowsky in der Hauptsache um Nukleolarsubstanz, aber nicht ausschliesslich um solche, da gleichzeitig in derselben färberischen Darstellung auch andere Kernbestandteile erscheinen, die mit den Nukleolen diejenigen physikalischen und chemischen Eigenschaften gemein haben, die die gleiche Färbung bedingen. Er bringt daher für die durch ihn mit der Pigmentbildung in Beziehung gebrachte rote Kernsubstanz die indifferente Bezeichnung „pyrenoide (nach Jäger wohl richtiger pyronoide) Substanz“ in Vorschlag.

---

<sup>1)</sup> Die früheren Arbeiten dieses Autors über denselben Gegenstand sind im Literaturverzeichnis vermerkt.



Jäger (53; 1909) wendet sich in einer kürzlich erschienenen Arbeit gegen die Eiweiss-Natur der von Meirowsky für Farbstoffträger erklärten „pyronoiden Substanz“. Es handelt sich vielmehr um eine aliphatische Verbindung, also um einen fettverwandten Stoff, der sich weiterhin in Myelin umwandelt. Mit dem Beweise ihrer Fettnatur würde die pyronoide Substanz natürlich aus dem Problem der Melaningenese ausscheiden. Er betont ausdrücklich, dass morphologische Daten in der Pigmentbildungsfrage keine Rolle spielten und entwickelt eine chemische Theorie, die am Eingange dieses Literaturberichts kurz wiedergegeben ist.

Die an diese Mitteilungen geknüpfte Polemik zwischen Meirowsky und Jäger (54; 1910) hat zu keiner weiteren Klärung der Frage geführt.

## II. Beschreibender Teil.

Die vorliegenden Untersuchungen sind an embryonalen Wirbeltier-Augen und melanotischen Tumoren des menschlichen Auges ausgeführt worden. Es wurde ausschliesslich gut konserviertes Material benützt. Ich stehe dabei, wie ich schon in einer früheren Arbeit (109; 1908) ausgeführt habe, auf dem Standpunkte, dass die Fixierung bei weitem den wichtigsten Teil der histologischen Methodik darstellt, welcher gegenüber die färberischen Methoden in den meisten Fällen bloss eine untergeordnete Rolle spielen. Was diese letzteren anlangt, so gebe ich, wenn irgendwie möglich, dem einfachsten Verfahren den Vorzug.

Als Fixierungsflüssigkeiten haben sich hauptsächlich die Zenkersche Lösung, conc. Sublimat-Eisessig, Flemmings Gemisch und die Lenhosséksche Flüssigkeit bewährt. Besondere Beachtung verdient die Zeitdauer der Fixierung, die bei kleinen Objekten sich oft nicht über einige Minuten zu erstrecken braucht. Genauere Angaben über diesen Teil meiner Technik, sowie die benützte Einbettungsmethode enthält meine oben erwähnte Arbeit.

Weiterhin habe ich besonderes Gewicht darauf gelegt, zur Darstellung der hier zu beschreibenden Strukturen möglichst leicht ausführbare Färbemethoden anzuwenden. Hierbei erwies sich erfreulicherweise die Delafieldsche Hamatoxylin-Eosin-Methode als vorzüglich brauchbar. Zur Ergänzung und für

besondere Zwecke sind zahlreiche Serien mit der R. Heidenhainschen Eisen-Hämatoxylin-Methode, mit Hämatoxylin-Säurefuchsin-Pikrinsäure nach Van Gieson, mit Ehrlichs Triacid und der Unna-Pappenheimschen Methylgrün-Pyroninfärbung behandelt worden.

Ich beginne mit der Besprechung der Pigmententwicklung in embryonalen Augen.

Unsere Kenntnisse über die Entwicklung des Pigmentes im Auge haben in den letzten Jahrzehnten grosse Wandlungen durchgemacht. Den älteren Autoren, deren Arbeiten noch vor den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts erschienen sind, war die genetische Differenz von Pigmentepithel und Chorioidea überhaupt noch unbekannt.

Remak (98; 1855) vertrat noch die Ansicht, dass die äussere Lamelle der Augenblase die gemeinschaftliche Anlage der Chorioidea, der Processus ciliares und der Iris bilde. Erst Kölliker (59; 1861) hat den Nachweis geliefert, dass die Pigmentschicht der Retina „aus der äusseren Lamelle der sekundären Augenblase sich entwickelt“. Von demselben Autor stammt die heutzutage allgemein anerkannte Entdeckung, dass die Pigmentschicht an der hinteren Irisfläche aus derselben Matrix entstehe, dass also das hintere Irispigment dem „Retinalpigment“ Babuchins homolog sei.

Diese richtige Vorstellung Köllikers wurde zeitweilig durch ihr widersprechende irrtümliche Angaben Arnolds (5; 1874) getrübt. Nach Arnold sollte nämlich das Augenblasenpigment nicht in der Pigmentlamelle, sondern unter gleichzeitiger Atrophie und schliesslich vollständigem Schwund der äusseren Lamellen als selbständige Schicht zwischen den beiden Blättern der Augenblase entstehen.

Der Irrtum Arnolds ist einige Jahre später durch Kesslers (58; 1877) ausgezeichnete Untersuchungen aufgeklärt worden. Die Entstehung des Pigmentes im Auge fand durch diesen Forscher in Text und Bild eine so vollständige Bearbeitung, dass die seitherigen Untersucher ihr nichts Wesentliches hinzuzufügen vermochten.

Die späteren Mitteilungen beschränkten sich daher lediglich auf Angaben darüber, an welcher Stelle das Pigment zuerst in die Erscheinung tritt und in welcher Richtung es sich weiter-

verbreitet. Hierbei haben sich zwischen den einzelnen Tierspezies geringfügige Unterschiede ergeben. M. Nussbaum (86; 1899) hat aber vollständig recht, wenn er diesen Angaben keinen allzu grossen Wert beimisst. Alles was wir wissen ist vorläufig in dem Satz ausgedrückt: das äussere Blatt der sekundären Augenblase entwickelt sich zur Pigmentschicht der Retina. Über das Wesen des Vorganges haben wir vorläufig noch keine richtige Vorstellung. Er meint (loc. cit., S. 16): „Die Sache wird nicht klarer, wenn man in dogmatischer Weise über derartige Vorgänge viel zu reden versucht. Sie sind vorläufig nur zu registrieren, nicht zu erklären.“

Ein Versuch, den Zellkern mit der Entstehung des Melanins im Pigmentepithel des Auges in Beziehung zu bringen, stammt von Meirowsky (76; 1910), über dessen Arbeit in der Einleitung berichtet wurde. Seine Beweise an den Pigmentepithelien von Rindsembryonen müssen in dieser Hinsicht recht armselig genannt werden. Wenig vertrauenerweckend in bezug auf die technischen Leistungen dieses Autors klingt auch die am Schlusse dieses Kapitels gegebene Erklärung: „Ferner wurden zahlreiche Untersuchungen am bebrüteten Hühnchenei angestellt und an diesem Objekt die Bildung des retinalen Pigments studiert. Für die Frage der Pigmentbildung erwies es sich jedoch als ungeeignet, da die Fixierung des wasserreichen Gewebes nicht exakt gelang.“

Die neueste Erscheinung auf diesem Gebiete ist die Arbeit von Seefelder (107; 1910), die zwar die Frage der Pigmentgenese auch nicht weiter bringt, aber dafür wenigstens den Vorzug hat, dass die betreffenden Beobachtungen ausschliesslich an Serien von gut konserviertem menschlichem Material angestellt sind, die ihm von den Besitzern dieser Kostbarkeiten bereitwilligst zur Verfügung gestellt wurden.

Er findet die ersten Anfänge der Pigmententwicklung bei 6,25—6,5 mm langen menschlichen Embryonen. Das Pigment ist bei diesen sowohl in der basalen als in der freien Protoplasmahälfte in Form von kleinsten, stark lichtreflektierenden, gelblich-bräunlichen runden Tröpfchen oder kurzen Stäbchen abgelagert. Es findet sich in diesen allerfrühesten Stadien noch ausschliesslich in der Nähe des dorsalen (oberen) Umschlagsrandes, während es auf der ventralen Seite vollständig fehlt. Auch ist es nicht in den direkten

am Umschlagsrande, sondern erst in den etwas weiter rückwärts befindlichen Zellen (etwa der vierten bis fünften Zellenreihe vom Umschlagsrande an gerechnet) nachweisbar. Von hier an finden sich aber bis in die Nähe des Äquator bulbi Zellen, welche bereits Pigment enthalten. Man kann auch nicht sagen, dass dessen Menge vom Umschlagsrande nach dem Äquator hin gradatim abnimmt, sondern es enthalten manchmal die Zellen in der Gegend des Äquators viel mehr Pigment, als solche, welche näher am Becherrande liegen. Im allgemeinen ist die freie (innere Zellhälfte) stärker pigmentiert als die basale, doch sind die Unterschiede zunächst noch sehr unbedeutend und kaum in die Augen springend. Die Intensität der Pigmentierung fand Seefelder sehr verschieden. Die Farbe schwankt daher zwischen einem ganz hellen Gelb und einem schönen Kastanienbraun.

Was die Behauptung Rabl's (94; 1900) anbelangt wonach das Pigment wie in allen pigmentierten Epithelien, so auch in den Zellen des Tapetum nigrum zunächst nur an der freien Seite auftritt, fand Seefelder für den Menschen nicht zutreffend. Ebenso wenig teilt er die von Scherl (103; 1893) und Krückmann (62; 1899) vertretene Meinung, wonach das Retinalpigment bei den Vögeln zuerst an der basalen Seite auftritt. Er findet hier wie dort die allerersten Pigmentspuren über die ganze Pigmentepithelzelle verteilt. Kurze Zeit darauf ist jedoch beim Hühnchen nur noch die basale Zellhälfte mit Pigment beladen, während die freie Seite ganz pigmentlos erscheint. Anders ist das spätere Verhalten beim Menschen. Hier ist in entsprechend alten Entwicklungsstadien das Pigment auf die äussere und innere Zellhälfte annähernd gleichmässig verteilt.

Die Intensität der Pigmentierung nimmt im weiteren Verlaufe der Entwicklung rasch zu. Die Zunahme äussert sich einerseits in der Vermehrung der Zahl und in einem Grösserwerden der Pigmentkörnchen, andererseits in einer dunkleren Färbung des Pigments.

Die Teilung der Pigmentepithelien erfolgt nach Seefelder bei den jüngsten Stadien ausschliesslich durch Mitose. Etwa von dem Ende des dritten Monats nimmt die Zahl der Mitosen in dem Pigmentepithel erheblich ab. Daraus und aus dem Vorhandensein von zahlreichen mehrkernigen Zellen schliesst Seefelder mit einiger Bestimmtheit auf eine intensive amitotische

tische Kern- bzw. Zellteilung bei menschlichen Föten, vorwiegend im fünften Monat der Schwangerschaft.

Über die Art der Entstehung des Pigments konnte Seefelder selbst bei den jüngsten Stadien nichts Bestimmtes ermitteln. „Man ist einfach“ — sagt er auf S. 432 — „vor die Tatsache gestellt, dass es vorhanden ist, ohne sehen zu können, woher es gekommen ist. Trotz sorgfältigster Untersuchung der benachbarten noch pigmentlosen Zellen und deren Umgebung habe ich dort keine Veränderungen bemerken können, welche mit dem Vorgange der Pigmentbildung in Zusammenhang zu bringen gewesen wären.“ — „Ich lasse mich deshalb“ — auf S. 433 — „auf die Streitfrage nach der Herkunft des Pigmentepithels“ (soll heissen Pigmentes) „gar nicht ein, da ich keine leeren Hypothesen aufstellen möchte.“

Das günstigste Beobachtungsmaterial für Untersuchungen über die Entstehung des Pigmentes im Auge des Hühnchens sind meines Erachtens Embryonen vom vierten und fünften Tage der Bebrütung.

Das Pigment tritt hier bekanntlich vorwiegend in Form von dünnen stäbchenförmigen Gebilden in die Erscheinung. Daneben findet man seltener auch rundliche und spindelförmige Pigmenteinschlüsse. Auffallend ist die Ansammlung der pigmentierten Stäbchen im Gebiete der basalen Zellperipherie, also dort, wo bereits in diesem Stadium die embryonale Choriocapillaris das Auge umspinnt. Es sei jedoch gleich vorneweg gesagt, dass zwischen diesem zuerst in die Erscheinung tretenden Pigmentpartikelchen und den äusseren Blutgefässen direkte Beziehungen in keinem Stadium der Entwicklung nachgewiesen werden konnten.

Als besonders wichtige Feststellung, welche für die ganze weitere Auffassung der Pigmentgenese von ausschlaggebender Bedeutung sein musste, kann die Tatsache gelten: dass neben den Pigmentstäbchen auch Gebilde von ganz identischer Grösse, Form und Aussehen vorhanden sind, welche auf diesem Stadium noch keine Spur einer Pigmentierung aufweisen. Diese Zelleinschlüsse färben sich intensiv mit allen Kernfärbemitteln. Da man nun im selben Gesichtsfeld den Übergang dieser unpigmentierten chromatinhaltigen Stäbchen in richtige Pigmenteinschlüsse Schritt für Schritt verfolgen kann, so unterliegt es keinem Zweifel, dass sie als die jüngeren Stadien des Pigmentes anzusprechen sind.



Weitere Untersuchungen führten zur Feststellung der neuen und interessanten Tatsache, dass die unpigmentierten chromatinhaltigen Stäbchen im Cytoplasma des Pigmentepithels des Hühnchens in ihrer Gesamtheit von den Zellkernen des äusseren Blattes des Augenbechers, des sog. Pigmentblattes herzu-leiten sind. Ihre Entwicklung vollzieht sich auf die folgende Weise:<sup>1)</sup>

Man findet nicht selten bei optimaler Einstellung des Kernquerschnittes einen kleinsten zierlichen Fortsatz am Kern sitzen (Taf. IV, Fig. 1), der zunächst so aussieht wie die feinste Duplikatur der Kernmembran. Die Kernstruktur wird durch das Auftreten dieser Fortsätze keineswegs verändert, das Chromatingerüst zeigt das gewöhnliche Bild, wie es dem ruhenden Zellkern an dieser Stelle zukommt. Er verrät den Zustand der Tätigkeit nicht einmal durch intensivere Färbbarkeit seines Bestandes. Es sind in diesem Stadium ein bis zwei Nucleolen vorhanden, der eine zu-meist in der Mitte des Kerns, der andere mehr oder weniger peripherisch gelagert.

Eine Bevorzugung der basalen oder der freien Zellhälfte findet nicht statt. Wir sehen im Gegensatz zur ersten Abbildung in Fig. 2 (Taf. IV) einen ebensolchen Fortsatz in der Nähe der freien Zellperipherie entspringen.

Direkte Beziehungen zu dem Chromatingerüst des Zellkerns sind in den meisten Fällen nachweisbar, im Sinne eines kontinuierlichen Zusammenhanges. In selteneren Fällen können die Fortsätze durch Vermittlung des Kerngerüsts bis an den Nucleolus verfolgt werden. (Taf. IV, Fig. 3).

Die nächste Abbildung (Taf. IV, Fig. 4) kann insofern als sehr günstig bezeichnet werden, als hier der ganze Entwicklungsgang an der Hand eines einzigen Zellbildes klar zutage tritt. Es ist zunächst ein kräftiger seitlicher Fortsatz zu sehen, dessen Zusammenhang mit dem Chromatingerüst des Zellkerns über jeden Zweifel erhaben ist. Im Bilde nach unten, gegen die freie Oberfläche zu, erblicken wir einen solchen Fortsatz gerade im Moment der Ablösung. Ein zarter Faden vermittelt noch eine

<sup>1)</sup> Sämtliche Abbildungen von Querschnitten durch das Pigmentepithel der embryonalen Augen sind so orientiert, dass die ursprünglich freie Oberfläche, welche der Retina zugewendet ist, nach unten zu liegen kommt. In der Zeichnung nach oben liegen die basalen Zellteile, an welche sich das umliegende gefässführende Bindegewebe anschmiegt.

Verbindung mit der Stelle des früheren Zusammenhanges. Dieses eben abgestossene Chromatinstäbchen ist noch gänzlich unpigmentiert, ebenso ein Teil der frei im Cytoplasma liegenden Einschlüsse von ganz identischem Aussehen. Von diesen noch gänzlich unpigmentierten Chromatinpartikelchen bis zum fertig ausgebildetem Pigmenteinschluss, sind auf dieser Abbildung sämtliche Übergänge nebeneinander zu sehen.

Die Fortsätze können noch im Zusammenhange mit der Zelle zu ganz imposanter Länge heranwachsen, wobei nicht selten bereits am distalen Ende die Pigmentierung einsetzt (Taf. IV, Fig. 5). Die Umwandlung, durch welche das Chromatinstäbchen endlich zum sog. Pigment wird, beginnt an einem Ende, in selteneren Fällen an beiden Enden zugleich, wobei in den mittleren Gebieten eine hellere Stelle, welche den Chromatinfarbstoff annimmt, sich noch einige Zeit erhält.

Mächtige Fortsätze zeigen die Zellkerne auf Fig. 6 und 7 (Taf. IV), welche etwas älteren Entwicklungsstadien angehören. Auf der ersteren Abbildung (Taf. IV, Fig. 6) ist die Pigmentierung der kräftigen Chromatinfortsätze noch im Zusammenhange mit dem Zellkern recht intensiv. Daneben findet sich an dem kleineren er beiden auf dieser Abbildung sichtbaren Zellkerne, auch noch ein schwächigerer keulenförmiger Fortsatz, der seiner Form nach an die jüngeren Stadien erinnert, mit denen die Reihe begonnen wurde, nur dass bei diesem hier die Pigmentumwandlung schon eingesetzt hat.

Die zweite Abbildung (Taf. IV, Fig. 7) zeigt an dem nach unten (retinalwärts) gerichteten Fortsatz das seltene Vorkommnis, dass die Pigmentierung manchmal ausnahmsweise auch an dem medialen Ende des Fortsatzes beginnen kann, also dort, wo das Stäbchen mit seiner Basis noch an der Kernmembran fest sitzt.

Diese Serie beschliesst ein Bild des Pigmentepithels vom Hühnchen, welches auf das Gebiet von vier Zellen sich erstreckt (Taf. IV, Fig. 8). Man sieht noch zahlreiche Fortsätze an den Kernen, der eine Zellkern besitzt zwei solcher Fortsätze, die in nächster Nähe voneinander entspringen und deren Zusammenhang mit dem Chromatingerüst des Kerns deutlich zutage tritt. Die Zahl der von einem Kern zu gleicher Zeit entspringenden Fortsätze beträgt gewöhnlich eins bis zwei; in selteneren Fällen kommen auch drei zur Beobachtung, doch weisen dann dieselben gewöhnlich erhebliche Altersunterschiede auf.



Auf derselben Tafel befinden sich einige Stadien von Mitosen aus dem Pigmentblatt des Hühnchens am vierten Tage der Bebrütung. Ich verzichte hier darauf, eine bis in die Einzelheiten gehende Schilderung dieses Vorganges an der Hand einer lückenlosen Serie von Kernbildern aus allen Stadien der Mitose zu geben. Es soll hier nur ein kurzer Hinweis geschehen auf jene Vorgänge, welche im Verlaufe der Mitosen im Pigmentblatt des Hühnchens die Bedeutung von Kernbestandteilen für die Melaninbildung erkennen lassen.

Schon geraume Zeit, bevor die eigentliche Kernteilung einsetzt, kann man an solchen Zellen tiefgehende Veränderungen wahrnehmen. Die Zellen, die bekanntlich auf der, dem Lumen des Sehventrikels zugekehrten Oberfläche gelegen sind, runden sich ab, das Chromatin der Kerne wird grobscholliger, und bildet stellenweise feinere und dickere Fortsätze (Taf. IV, Fig. 9). In dem darauffolgenden Stadium, welches man schon als Prophase der Mitose bezeichnen könnte, ist der Nucleolus vollständig verschwunden, das Chromatin beginnt in einzelne Brocken zu zerfallen. Die Chromatinfortsätze haben sich vergrößert; neben dem einen Kern ist ein solcher losgelöster Fortsatz sichtbar, der im Cytoplasma liegend sich eben zu pigmentieren beginnt (Taf. IV, Fig. 10).

Die nächste Abbildung (Taf. IV, Fig. 11) zeigt ein Stadium, welches vielleicht nur um geringes älter ist, wie das vorhergehende. Hier ist am Kern nur ein einziger Fortsatz sichtbar. Dafür befinden sich im Cytoplasma zwei bereits losgelöste Chromatinpartikelchen und auf der anderen Seite neben dem Kern zwei Pigmenteinschlüsse von ganz identischer Form und Grösse. Es kommt hier die Gesetzmässigkeit, die ich weiter unten durch andere Befunde noch ergänzen werde, zum Ausdruck, wonach die zuerst erscheinenden Pigmentträger, abgesehen vom Farbstoff, in morphologischer Beziehung mit den daselbst gebildeten Chromatineinschlüssen vollkommen identifiziert werden können.

Während der Metaphase der Mitose sieht man die hier stäbchenförmigen Chromosomen nicht selten sich abnorm verlängern (Taf. IV, Fig. 12), wobei sich dann einzelne lösen und in einiger Entfernung von dem Mutterknäuel liegen (Taf. IV, Fig. 13). Als bald beginnt an solchen versprengten Chromatinteilchen die Pigmentierung, während aus den allmählich äquatorial

angeordneten Chromosomenschleifen immer neue Teile hinzukommen. Diese lebhafteste Abstossung von Chromatinbrocken während der Mitose mit nachfolgender Pigmentierung hat zur Folge, dass sich gerade die älteren Stadien der Mitosen im äusseren Blatte des Augenbechers vom Hühnchen durch einen besonderen Reichtum an pigmentierten Zelleinschlüssen auszeichnen (Taf. IV, Fig. 14).

Ich werde weiter unten versuchen, für diesen bemerkenswerten Vorgang der Chromidialabstossung im Verlaufe der Mitose eine einigermaßen befriedigende Deutung zu geben.

Ich gehe jetzt über zur Schilderung der Entwicklung des Pigmentes im Auge der Säugetierembryonen auf Grund meiner Befunde beim Kaninchen. Hier eignen sich am besten die Stadien von der tiefen Linsengrube bis zur vollständigen Abschnürung der Linse (11., 12., 13. Tag nach der Befruchtung). Ausserdem standen mir noch für diese Untersuchungen einige Serien von Meerschweinchen, Rind, Katze, Hund und eine einzige aus entsprechendem Stadium vom Mensch zur Verfügung.

Die Bildung des Pigmentes vollzieht sich nun hier auf eine wesentlich verschiedene Art, wie beim Hühnchen. Während es sich dort um einen Austritt von einzelnen Chromatinteilchen aus dem intakten Zellkern handelte, haben wir es hier mit tiefgreifenderen Veränderungen zu tun, wobei der Kern zum Schluss in den meisten Fällen in toto aufgebraucht wird.

Ich möchte hier gleich vorwegnehmen, dass ganz ähnliche Kernveränderungen auch im Anschluss an andere, ausgesprochen degenerative Prozesse vorkommen können, über die ich ein andermal zusammenhängend berichten möchte.

Ausserdem soll zur Vermeidung einer jeden falschen Deutung meiner weiteren Ausführungen bereits an dieser Stelle betont werden, dass die hier zu beschreibenden Zelldegenerationen sich stets nur auf eine Anzahl von Kernindividuen beziehen. Es unterliegen diesen Veränderungen bloss jene vielleicht überschüssigen Zellkerne die aus dem Gefüge des ursprünglich mehrzeiligen äusseren Blattes des Augenbechers herausfallen. Nach Ablauf dieser Veränderungen wird das Pigmentblatt durch eine kontinuierliche Reihe kernhaltiger Epithelzellen gebildet, welche die zu Pigment umgeformten Reste jener eben erwähnten, für überschüssig erklärten, degenerierenden Kerne in sich aufnehmen.

Auf Taf. IV, Fig. 15, ist ein Teil des Querschnittes durch das Pigmentblatt eines elf Tage alten Kaninchenembryo zu sehen. Die Kerne sind in zwei Reihen angeordnet, die Zellgrenzen nur andeutungsweise erkennbar. Die grossen bläschenförmigen Kerne enthalten ein ziemlich gleichmässig verteiltes Chromatingerüst mit mehreren (in der Regel zwei bis vier) Nukleolen. Neben diesen intakten, normalen Zellkernen sind noch andere im selben Schnitt zu sehen, die im ganzen etwas zusammengeschrumpft erscheinen, wobei ihr Chromatin sich in stark färbbare Klumpen zusammenzuballen beginnt. Ein Vorgang, den man im Sinne der Cellularpathologie als Karyorrhesis bezeichnen könnte. Ausser diesen intensiv färbbaren schrumpfenden Kernen sind im Cytoplasma auch frei einzelne Chromatinschollen sichtbar. Da nun von diesen letzteren, bis zu den tiefschwarzen Pigmenteinschlüssen von ganz ähnlicher Form und Aussehen, alle Zwischenstadien vorhanden sind, unterliegt es keinem Zweifel, dass diese Chromatinbrocken ein jüngeres Stadium des Pigmentes darstellen und in ihrer Gesamtheit auf das Chromatin des Kerns zurückzuführen sind.

Sehr schön kommt auch auf der nächsten Abbildung (Taf. IV, Fig. 16) dieser Entwicklungsmodus zum Ausdruck. Man sieht hier zwischen einer Anzahl normaler Zellkerne zerstreut auch solche, welche auf verschiedenen Stufen der Pigmentumwandlung sich befinden. Die Kernmembran ist hier noch erhalten, während das Chromatin in grössere und kleinere Brocken zerfällt. Was diesem Bild besondere Beweiskraft verleiht, ist der Umstand, dass stellenweise noch innerhalb der als Rest der Kernmembran gedeuteten Begrenzung der Chromatinanhäufungen bereits die Pigmentierung einsetzt.

Ich möchte an dieser Stelle eine Erklärung von mehr allgemeiner Bedeutung abgeben, die sich auf die Begrenzung der einzelnen Zellen in diesem Stadium bezieht. Diese Frage muss hier schon deshalb ventilirt werden, weil sie uns über das spätere Schicksal der frei gewordenen Chromatinschollen Aufklärung gibt.

Meine durch zahlreiche Beobachtungen begründete Ansicht lässt sich dahin zusammenfassen, dass die embryonalen Zellen in diesem Stadium gegeneinander nicht scharf abgegrenzt sind, sondern ein sogenanntes Zellsyncytium bilden. Besonders aus-

geprägt finde ich dieses Verhalten im Pigmentepithel des Auges. Hier sind in diesem Stadium des intensiven Wachstums, das mit hochgradigen Kernverschiebungen einhergeht, mit den besten Methoden Zellgrenzen nicht nachweisbar. Eine Ausnahme bilden vielleicht nur Zellen, die sich zur Mitose anschicken und gegen die umliegenden mehr oder weniger deutlich abzugrenzen pflegen.

Aus diesem Verhalten ergibt sich dann die natürliche Folgerung, dass die Protoplasmareste und Chromatinschollen der in Pigmentumwandlung begriffenen Zellen von den Nachbarzellen aufgenommen, assimiliert oder als Pigmenteinschlüsse weitergeführt werden.<sup>1)</sup>

Sehr auffallend ist z. B. diese mangelnde Zellbegrenzung auf der nächsten Abbildung (Taf. IV, Fig. 17). Die dunklen, zumeist aus zwei bis vier Schollen bestehenden rundlichen Einschlüsse sind in Pigmentumwandlung begriffene Zellkerne. Es ist wahrlich nicht möglich, sie dem Gebiete einer bestimmten Zelle zuzuteilen.

Oft bleiben die Chromatinschollen, die aus einem einzigen Kern entstehen, noch einige Zeit durch Vermittlung einer weniger kompakten, zuweilen nur sich mit Plasmafarbstoffen färbenden Substanz verbunden, in einem Haufen liegen. Einige dieser Schollen zeigen in diesem Falle noch vor ihrem Ausschwärmen mehr oder weniger deutliche Pigmentierung (Taf. V, Fig. 18).

Die Verteilung des Pigmentes bei seinem ersten Erscheinen im Auge der Säugerembryonen ist keiner bestimmten Regel unterworfen. Nicht selten findet man die Pigmenteinschlüsse zuerst in der Nähe der ursprünglich freien Oberfläche (Taf. V, Fig. 19). Gewöhnlich sind sie aber über den ganzen Querschnitt gleichmässig verteilt.

Einige Worte auch über das Entstehen von Anhäufungen von Pigmentschollen, wie sie auf den Figuren 19 und 20 der Taf. V zu sehen sind und die gewöhnlich schon bei schwacher Vergrößerung ins Auge fallen. Sie kommen dadurch zustande, dass nicht selten zwei oder mehr Kerne nebeneinander einer gleichzeitigen Pigmentumwandlung anheimfallen. Dadurch kommen zunächst Lücken im Protoplasma zustande, die von grösseren und

<sup>1)</sup> Bezüglich der Frage des Zusammenhanges embryonaler Zellen, sowie die Übernahme von Zellprodukten in das Gebiet benachbarter Zellen verweise ich auf meine frühere Arbeit: Über das Entstehen eines fibrillären etc. (109; 1908).

kleineren Chromatinschollen erfüllt werden (Taf. V, Fig. 20) und die später nach vollendeter Pigmentierung die oben erwähnten Pigmentkonglomerate bilden.

Zwei aufeinander folgende Stadien der Pigmentumwandlung zeigen die beiden nächsten Abbildungen auf Taf. V. Auf der ersten (Taf. V, Fig. 21) sehen wir inmitten des verflüssigten Cytoplasma den geschrumpften Zellkern liegen, dessen Chromatin zu kugeligen Gebilden zusammengeballt erscheint. Die nächste Abbildung (Taf. V, Fig. 22) zeigt das darauffolgende Stadium des Zerbröckelns und Pigmentierung. Die Kernmembran ist geborsten und die zum Teil schon intensiv gebräunten Chromatinschollen schwärmen ins Gebiet der intakten Nachbarzellen aus.

Neben dem Chromatinzerfall des ganzen Kernindividuums ist nicht selten ein Austritt des Nukleolus aus dem sonst intakten Zellkern zu beobachten. Dieser Vorgang, der sich nicht ausschliesslich auf das Pigmentblatt beschränkt, sondern in diesem Stadium in der Embryonalanlage sehr verbreitet vorkommt, vollzieht sich auf die folgende Weise. Der randständige Nukleolus buckelt an einer Stelle die Kernmembran vor, wobei nicht selten das Chromatingerüst der Umgebung etwas gelockert erscheint (Taf. V, Fig. 23). Im nächsten Stadium rückt der Nukleolus ins umliegende Cytoplasma weiter vor, die Kernmembran flaschenhalsförmig nach sich ziehend (Taf. V, Fig. 24). Endlich löst er sich vom Kern gänzlich los und liegt frei in einer Delle des letzteren (Taf. V, Fig. 25).

Eine besonders lebhafte Produktion von Chromatinschollen findet in der Nähe der Übergangsstelle von Pigment- und Retinalblatt statt, im Anschluss an Mitosenbildungen, die bekanntlich in diesem Stadium vorwiegend an jener Stelle vorzukommen pflegen.

Auf Taf. V, Fig. 26, sind drei Zellkerne zu sehen, die in ihrer natürlichen Reihenfolge von links nach rechts drei aufeinanderfolgende Prophasen der Mitose darstellen. Diese beginnt mit dem Anwachsen der chromatischen Substanz im Kern, die alsbald sich zu kleinen Schollen oder Tröpfchen, den sogenannten Chromosomen, umwandelt. In diesem Stadium gehört die Abstossung von Chromatinteilchen zur Regel. Sehr deutlich zeigt diesen Vorgang auch die nächstfolgende Abbildung (Taf. V, Fig. 27).



Einen nicht unwichtigen Punkt von allgemeiner Bedeutung bildet die Frage, ob die vollentwickelten Pigmentschollen leblose Zelleinschlüsse darstellen, oder ob man sie als lebende Organellen ansprechen darf. Ich glaube mit Bestimmtheit zugunsten dieser letzteren Auffassung eintreten zu dürfen. Ich halte mich dazu vor allem auf Grund der Feststellung für berechtigt, dass es mir gelang, eine Vermehrung der bereits pigmentierten Zelleinschlüsse durch Zerschnürung (Fragmentierung) nachzuweisen. Auf Taf. V, Fig. 28, sind verschiedene solche Teilungsstadien in der natürlichen Reihenfolge abgebildet.

Zur Schilderung der Chromatinabstossung im Verlaufe der mitotischen Kernteilung bei Säugerembryonen wähle ich absichtlich nicht Bilder aus dem Pigmentblatt des Auges. Dies geschieht einmal deshalb, weil es sich dabei keineswegs um einen Vorgang handelt, der nur in Verbindung mit der Pigmentgenese vorkommt, und dann auch, weil die Ausdehnung des Phänomens der Chromatinalausstossung auf eine grössere Gruppe embryonaler Zellen meines Erachtens zugleich ein besseres Verständnis der analogen Vorgänge in bösartigen Geschwülsten des Erwachsenen gewährleistet.

Eine solche Serie mitotischer Kernteilungsfiguren aus der Mittelhirnwandung des zwölftägigen Kaninchenembryo sehen wir auf Taf. V abgebildet. Sie beginnt mit dem Verschwinden des Nukleolus und der Bildung der sogenannten Chromosomen, die hier bei der von mir geübten Technik Tropfenform besitzen. Die Kernmembran ist in diesem Stadium noch erhalten (Taf. V, Fig. 29). Als bald wird aber letztere stellenweise etwas undeutlich, und nun beginnt die Auswanderung der Chromatintröpfchen (Taf. V, Fig. 30). Jetzt beginnt sich auch die in Teilung befindliche Zelle Hand in Hand mit dem Verschwinden der Kernmembran gegen die Umgebung deutlicher abzugrenzen (Taf. V, Fig. 31). In den darauffolgenden Stadien nimmt die Abstossung von Chromatin noch weiter zu, wobei es unter Umständen vielleicht auch zu einer Verschiebung mehrerer solcher versprengter Chromatinbrocken kommt (Taf. V, Fig. 32). Schon jetzt macht sich eine deutliche Verminderung der Färbbarkeit der eliminierten Chromatinbrocken bemerkbar, die weiterhin immer deutlicher zutage tritt. Während dieselben anfangs die Kernfarbstoffe ebenso intensiv annahmen und behielten, wie die Chromosomen des

Zellkerns, nimmt ihre Färbbarkeit mit zunehmendem Alter der Mitose an Intensität ab und schliesslich färben sie sich nur noch mit Eosin, im Farbenton des Cytoplasma. Dieses Verhalten zeigen die letzten Glieder der Serie (Taf. V, Fig. 33—38) deutlich. Aber auch in der letzten Abbildung, welche einen Kern in der Telophase der Teilung darstellt, sind die abgestossenen Chromatinbrocken als kompaktere, mit Eosin rötlich gefärbte Schollen im Zellplasma deutlich erkennbar.

Nur noch einige Worte über das Verhalten des Nukleolus während der Kernteilung. Wir haben gesehen, dass dieser in der Regel in der Prophase zur Teilung undeutlich wird und färberisch nicht mehr nachzuweisen ist. Der Zeitpunkt seines Verschwindens scheint jedoch nicht an eine bestimmte Phase der Teilung gebunden zu sein. Ich habe ihn hier zuweilen noch in ziemlich späten Stadien der Mitose (vollausgebildete Tochtersegmente) auffinden können. Ich glaube nicht fehl zu gehen, wenn ich die auf Taf. V, Fig. 35—38, abgebildeten gröberen mit Eosin gefärbten Schollen im Cytoplasma für Reste des Nukleolus halte. Auf der einen Zeichnung (Taf. V, Fig. 37) zeigt der Einschluss eine deutliche Ähnlichkeit mit dem in Zerfall begriffenen Nukleolus, den O. Hertwig in dem sich zur ersten Richtungsspindel umbildenden Keimbläschen von *Limax maximus* dargestellt hat (1909, S. 218).

Bezüglich der Frage nach der Herkunft des Chorioidealpigmentes möchte ich bloss einige kurze Angaben machen. Diese Frage ist von keiner geringen Bedeutung für die Beurteilung der in der Aderhaut primär entstehenden malignen Geschwülste. Ich erinnere bloss an die bereits vor Jahren von Th. Leber geäusserte Anschauung über die Mitbeteiligung des Pigmentepithels bei der Geschwulstbildung in der Aderhaut, die erst in der allerletzten Zeit durch Wieting und Hamdi (113; 1907) von neuem zur Diskussion gestellt wurde. Nach der Ansicht der beiden zuletzt erwähnten Autoren sollen die Melanoblastome des Augennnern von den epithelialen Elementen der Retina ihren Ursprung nehmen. Sie sind also richtige Neuroepitheliome, die aus Zellkomplexen hervorgehen, welche in der Aderhaut versprengt wurden, vielleicht auch im Sinne Schwalbes und Borsts nur missbildete Elemente sind.

Die von ophthalmologischer Seite als unumstösslich sicher hingestellte sarkomatöse Natur der malignen Melanome soll nach



der Ansicht von Wieting und Hamdi einer Revision auf Grund entwicklungsgeschichtlicher und vergleichend-anatomischer Beobachtungen bedürfen.

Diese Autoren gehen sogar so weit, dass sie der Chorioidea die Fähigkeit, Pigment zu bilden, vollständig absprechen. Nach der Meinung von Wieting und Hamdi findet die primäre Entstehung des melanotischen Pigmentes ausschliesslich im Epithel statt.

Hiermit berühren wir eine Streitfrage, in welcher sich bis zur neuesten Zeit zwei geradezu diametral entgegengesetzte Meinungen gegenüber stehen. Es handelt sich um die Herkunft der Pigmentzellen in den epithelialen Zellschichten.

Für das in der Epidermis vorkommende Pigment war eine zelluläre Entstehung, da doch dort keine Blutgefässe anzutreffen sind, das Zunächstliegende: Kölliker (60; 1897) hat dann auf die Möglichkeit hingewiesen, dass es sich um aus der Cutis eingewanderte pigmentierte Bindegewebszellen handeln könnte. Von den Zellen ektodermaler Herkunft ist von Kölliker nur der Pigmentlage der Netzhaut, sowie den pigmentierten Nervenzellen die Fähigkeit, Pigment zu bilden, zuerkannt worden. In allen anderen Fällen soll es sich um eine Pigmentierung durch Einwanderung von pigmentführenden Zellen aus dem benachbarten Bindegewebe zwischen die Epithelzellanlagen handeln. Bekanntlich erklären Äby, Kölliker, Riehl, Karg u. a. die Pigmentzellen für Abkömmlinge der gewöhnlichen Bindegewebszellen, Ehrmann (19; 1896) dagegen behauptet, sie seien besondere mesodermale Pigmentbildner (Melanoblasten).

Einer konsequenten Durchführung dieser Theorie der sekundären Pigmentierung der Epithelien vom Bindegewebe aus haben sich aber in der Folge grosse Schwierigkeiten entgegengestellt. Man hat Befunde mitgeteilt, welche mit dieser Anschauung nicht nur unvereinbar waren, sondern gerade das Gegenteil zu beweisen scheinen.

Die vielumstrittene Pigmentfrage hat inzwischen in den Naevi ein Lieblingsobjekt gefunden. Nach dem neuesten Bearbeiter der Frage der Pigmentgenese an diesem Objekt, Dalla Favera (16; 1908) sind die Chromatophoren der Naevi durchweg epithelialen Ursprungs. Nach seiner Meinung sprechen dafür eine Reihe von Beweismomenten: die Elemente, die wir als Chromatophoren auffassen, sind vom übrigen Epithel durchaus

nicht zu trennen; sie sind zwischen den Epidermiszellen eingelagert, sie erleiden wie diese eine Schwellung, sie bieten die degenerativen Erscheinungen dar, die den Epithelien bei dem Naevusprozesse eigen sind. Seine Ansicht deckt sich daher mit der kürzlich von Wieting und Hamdi geäußerten Anschauung, wonach diese Chromatophoren besonders differenzierte Epithelzellen seien, denen die Fähigkeit, Pigment zu bilden, in viel höherem Grade als den übrigen Elementen zukommt.

Dem Naevus der Bindehaut des Augapfels und der Aderhaut hat erst kürzlich M. Wolfrum (114; 1909) eine Arbeit gewidmet.

Bezüglich des Pigmentes der Eier von *Rana esculenta* und *temporaria* hat in der allerletzten Zeit K. Wagner (112; 1910) bewiesen, dass beim Auftreten des ersten Pigmentes der Eier keine primären Melanoblasten im Spiele sind, die etwa das Pigment aus dem Stroma des Ovariums in die Eier transportieren, sondern dass das Pigment im Ei selbst gebildet wird.

Nebenbei sei darauf hingewiesen, dass die zuletzt erwähnten Autoren, die für das Entstehen von Pigment im Epithel eintraten, die Beteiligung des Zellkerns an der Pigmentgenese als überaus wahrscheinlich hinstellen, ohne jedoch selbst hierfür einen stichhaltigen Beweis erbracht zu haben. So sagt z. B. Wolfrum (114; 1909) in seiner Arbeit über Naevus der Bindehaut und Chorioidea: „Manchmal konnte man wirklich im Zweifel darüber sein, ob nicht einzelne sehr kleine Pigmentkörnchen noch dem Kern selbst angehören. Ich lasse jedoch diese Frage offen, da sie ebenso wie die, ob das Pigment in ‚Nukleolarsubstanzen‘ des Kerns seine Vorstufen besitze, ein Spezialstudium erfordert. Jedenfalls aber sprechen diese Befunde für die Berechtigung solcher Anschauungen“ (S. 239).

Die von Wieting und Hamdi vertretene Ansicht, wonach die echten Melanoblastome des Augenhintergrundes epithelialer Natur wären, hat zur Voraussetzung, dass die Stromazellen der Chorioidea nicht die Fähigkeit besitzen, Pigment zu bilden. Das Pigment stammt nach ihrer Meinung unter normalen Umständen ausschliesslich vom Pigmentblatt der Retina her. Man darf daher nach der theoretischen Schlussfolgerung dieser Autoren erst dann „Melanosarkome“ der Chorioidea anerkennen, wenn erwiesen wäre, dass durch die physiologische passive Beladung mit Pigment die Bindegewebszellen selber zur Pigmentbildung befähigt würden.

Diese Auffassung ist insofern unzutreffend, als den Bindegewebszellen der Aderhaut die spontane Pigmentbildung keineswegs abgesprochen werden darf.

Über die Pigmentgenese in der Aderhaut, Iris und Ciliarkörper kann ich auf Grund meiner eigenen Beobachtungen in Kürze folgendes mitteilen. Das Pigment der Uvea ist zweifachen Ursprungs. Erstens einmal treten im Gebiete der Iris und des Ciliarkörpers zahlreiche Zellindividuen aus dem Verbinde des Pigmentepithels ins umgebende Bindegewebe über. An der Bildung von solchen pigmentierten Wanderzellen nimmt der gesamte vordere Abschnitt des Pigmentblattes des Augenbechers vom Pupillarrande bis zur Ora serrata teil. Der Austritt von einzelnen pigmentierten Zellen und Zellgruppen findet beim Hühnchen in den ersten 14 Tagen der Entwicklung in grossem Umfange statt. Beim Mensch beginnt dieser Vorgang Ende des dritten Monats und ist bei der Geburt noch nicht beendet. Die ersten Angaben über die Entstehung von pigmentierten Wanderzellen aus dem Pigmentblatt des Augenbechers stammen von W. H. Lewis. Für die sogenannten Klumpenzellen in der Iris des Erwachsenen haben Elschnig und Lauber die Herkunft aus dem Pigmentblatt der Iris verfochten.

Die Hauptmasse des Chorioidealpigmentes entsteht jedoch gänzlich unabhängig von dem Pigmentepithel zuerst in der Grenzschrift zwischen Ader- und Lederhaut, im hinteren Bulbusabschnitt. Die ersten Spuren des Pigmentes bindegewebigen Ursprungs treten im Gegensatz zu den eben erwähnten ekto-dermalen Pigmentzellen des Ciliarteiles zuerst in einiger Entfernung um den Sehnervenkopf herum in die Erscheinung. Den wichtigsten Beweis für die Unabhängigkeit des eigentlichen Chorioidealpigmentes von den Pigmentzellen des Augenbechers erblicke ich in dem Umstande, dass die ersten Pigmentkörnchen stets in den peripherischsten Zellschichten der Aderhaut gefunden werden, oberhalb der Schicht der groben Aderhautgefässe, an der Stelle der späteren Suprachorioidea. Von hier aus schreitet die Pigmentierung allmählich nach innen, in der Richtung nach dem Pigmentepithel zu, fort. Die ersten Pigmentkörnchen der Aderhautstromazellen unterscheiden sich in Farbe und Form ganz erheblich von den Pigmenteinschlüssen der retinalen Pigmentzellen. Vor dem Auftreten des Pigmentes in der Aderhaut können

an den Zellkernen ganz ähnliche Veränderungen beobachtet werden, wie es gewisse Zellen in den von mir untersuchten Aderhautsarkomen aufwiesen. Das Pigment mesodermalen Ursprungs tritt beim Menschen kurz vor der Geburt, oder noch später in die Erscheinung und erreicht seine volle Ausbildung erst im Verlaufe der ersten Lebensjahre.

Aus dieser Schilderung geht hervor, dass entgegen der Ansicht von Wieting und Hamdi der Chorioidea die Fähigkeit, Pigment zu bilden, unzweifelhaft zukommt. Wir sind daher berechtigt so lange von Melanosarkomen der Aderhaut zu sprechen, bis mindestens einwandfrei erwiesen ist, dass ein solcher Tumor vom Pigmentblatt der Retina seinen Ursprung nahm. Dieser Beweis steht aber zurzeit noch aus.

Ich kehre jetzt wieder zur Beschreibung meiner eigenen Untersuchungen zurück.

Im Anschluss an meine Befunde bei Embryonen habe ich die melanotischen Tumoren des Auges<sup>1)</sup> von diesem neuen Gesichtspunkte aus einer Prüfung unterzogen. Diese ergab im grossen und ganzen eine prinzipielle Übereinstimmung mit der embryonalen Pigmentgenese, insofern auch hier die Muttersubstanz des nicht hämatogenen Pigmentes ausschliesslich auf den Zellkern zurückgeführt werden konnte.

Das ausgezeichnet konservierte Material ist mir von meinem verehrten Chef und Lehrer, Herrn Geheimrat Professor Dr. Th. Axenfeld und Herrn Professor Dr. W. Stock für den Zweck dieser Untersuchungen bereitwilligst zur Verfügung gestellt worden wofür ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche.

Es handelt sich um typische Pigmentzellensarkome, mit leicht angedeutetem alveolären Charakter, mit nicht zu reichlicher Gefässverteilung, stellenweise kleinen Blutungen.

Die Pigmentierung verläuft hier nicht nach einem einheitlichen Typus, wie wir es an dem embryologischen Material feststellen konnten. Ich war bestrebt, aus diesem Chaos von

<sup>1)</sup> Bezüglich der Anatomie und Histologie der Sarkome des Auges verweise ich auf die Arbeit von F. Schieck (Das Melanosarkom als einzige Sarkomform des Uvealtraktes. Bergmann, Wiesbaden 1906). Über die Herkunft des nicht hämatogenen Pigmentes enthält diese Abhandlung keine näheren Angaben.

Zellbildern die zusammengehörenden Phasen der Pigmentbildung herauszufinden.

Dies geschah zunächst auf die umständliche Art, dass jedes Zellbild genau mit dem Zeichenapparat entworfen wurde, bis sich die Figuren von selbst zu einer lückenlosen Reihenfolge zusammenschlossen.

Ich führe nunmehr die meines Erachtens zusammengehörenden Entwicklungsserien einzeln vor und beginne mit der Pigmentierung im Verlaufe der mitotischen Zellteilung in Melanosarkomen.

Ich kann aus eigener Erfahrung die Angabe Rössles (99; 1904, S. 305) bestätigen, wonach man stark pigmentierte Zellen so gut wie gar nicht in Mitose anzutreffen pflegt. Jedenfalls gehört ein solches Verhalten zur Seltenheit. Ob nur die wenig oder gar nicht pigmentierten Sarkomzellen vermehrungsfähig sind, oder aber ob diese pigmentierten Melanomzellen im Prodomalstadium der Mitose ihr Pigment wieder verlieren, darüber kann ich keine bestimmten Angaben machen.

Zellen, die sich zur Mitose anschicken, zeichnen sich schon geraume Zeit vor der Auflösung der Kernmembran durch besondere Strukturveränderungen aus. Sie runden sich zumeist etwas ab, das Cytoplasma erscheint durchsichtiger, wie aufgelockert. Hand in Hand mit diesen Veränderungen im Zelleib erweitert sich die Kernwandung bläschenförmig, wobei sein Chromatininhalt zu Tröpfchen zerfällt. In diesen Zeitpunkt fällt auch gewöhnlich die Auflösung des Nukleolus. Besondere Beachtung verdienen zahlreiche kleine Einschlüsse im Cytoplasma, die sich mit allen Kernfarbstoffen intensiv färben und deutliche Beziehungen zum Chromatingerüst des Zellkerns erkennen lassen (Taf. VI, Fig. 39). Wenn die Kernmembran erst verschwunden ist, kommt es zur Bildung des Mutterknäuels. Die Nukleintröpfchen liegen eng beieinander, die Zwischensubstanz färbt sich leicht mit Eosin. Sie enthält vielleicht Bestandteile des aufgelösten Nukleolus. Sehr deutlich ist auch in diesem Stadium das Ausschwärmen einzelner Chromatinteilchen ins Cytoplasma (Taf. VI, Fig. 40). Bemerkenswert ist weiterhin die Übereinstimmung zwischen den Nukleintröpfchen und der Grösse und Form der ausgestossenen Kernsubstanz. Sehr deutlich kommt dies auf dem nächsten Stadium zum Ausdruck, wo sich die Kernsegmente eben im Äquator der



andeutungsweise sichtbaren Spindel anordnen (Taf. VI, Fig. 41). So erwünscht es wäre, durch Zählmethoden den sicheren Nachweis einer Eliminierung von Chromosomen während der Mitose zu liefern, so musste ich nach vielen vergeblichen Bemühungen schliesslich darauf verzichten. Es ist schlechterdings unmöglich, die konstante Chromosomenzahl der Melanosarkomzellen auch nur mit annähernder Genauigkeit festzustellen. Die Loslösung von Chromatinteilchen lässt sich bis zum Stadium der Tochtersterne in der Anaphase der Teilung verfolgen (Taf. VI, Fig. 42). Es sei hier ganz kurz auf die von D. v. Hansemann (37; 1891) beschriebenen „versprengten Chromatinschleifen“ im Verlaufe der mitotischen Kernteilung der Carcinomzellen verwiesen. Er ist geneigt, sie für den Ausdruck einer atypischen Kernteilung anzusehen. Ich werde weiter unten versuchen, dieses Phänomen im Anschlusse an die bereits erwähnten analogen Erscheinungen in lebhaft wachsenden normalen embryonalen Zellen zu erklären und beschränke mich hier auf die Feststellung des allgemeinen Vorkommens dieser Chromatinversprengungen im Verlaufe der mitotischen Zellkernteilung unter normalen und pathologischen Verhältnissen.

Im weiteren Verlaufe der Kernsegmentierung können die versprengten Kernbestandteile an Grösse bedeutend zunehmen (Taf. VI, Fig. 43). Dies geschieht einmal dadurch, dass zwei oder mehrere Chromatinbrocken miteinander verschmelzen, zum grössten Teil jedoch wahrscheinlich durch aktives Wachstum der einzelnen Einschlüsse, die man auch nach ihrer Loslösung vom Kern keineswegs als tote Masse betrachten darf. Sie behalten zweifellos auch während ihrer Lage im Cytoplasma als lebende Zellorganellen den eigenen Stoffwechsel, die Fähigkeit des Wachstums, vielleicht auch die der Vermehrung, wie ich es weiter oben für die Pigmenteinschlüsse im Auge der Kaninchenembryonen nachweisen konnte.

Im nächsten Stadium beginnt nun die Umwandlung der Chromatinschollen in Pigment (Taf. VI, Fig. 44). Zunächst nimmt die Affinität der Chromatinschollen zu den Kernfarbstoffen merklich ab. Sie werden etwas blasser, einige von ihnen nehmen bereits einen gelblichen Farbenton an. In dem folgenden Stadium, welches sich auch durch erhebliches Wachstum der Zelleinschlüsse auszeichnet, haben sich alle zu gelblichbraunen Gebilden umgewandelt,



in welchen jedoch auch einzelne schwarze Pünktchen sichtbar sind (Taf. VI, Fig. 45). Aber sowohl hier, als auch in dem folgenden Stadium der Telophase der Teilung sind noch junge unpigmentierte Chromatinteilchen neben den zum Teil intensiv pigmentierten Einschlüssen sichtbar. Die Serie beschliesst eine eben aus der Mitose hervorgegangene Tochterzelle mit kleinem, intensiv färbbarem Kern und pigmentierten Einschlüssen (Taf. VI, Fig. 46).

Als einen bemerkenswerten Gegensatz zu dem eben beschriebenen Entstehungsmodus der Chromidien im Verlaufe der mitotischen Zellkernteilung bei Embryonen der höheren Wirbeltiere und Geschwulstzellen möchte ich hier das Auswandern der Sekundärkerne aus dem polyenergiden Primärkern von *Aulacantha scolymantha*, einem Protisten, hinstellen, nach den schönen Befunden von Borgert (13; 1909). Es differenzieren sich hier bei Beginn aus dem sogenannten Chromatingerüst des grossen Primärkerns die Chromosomen (Sekundärkerne) zunächst an der Peripherie des Kerns. Die Kernmembran löst sich dann völlig auf und die Sekundärkerne treten nach und nach ins Endoplasma über. Sie erscheinen zunächst als kleine Caryosomkerne, die zuweilen noch die schleifenförmige Chromosomenform besitzen. Später teilen sich die Caryosome mitotisch, indem ein jedes in ca. zehn bis zwölf Teilchromosomen zerfällt. Ein grosser Teil des chromatischen Materials, also der im Primärkern vorgebildeten Sekundärkerne, bildet einen grossen kernartigen Binnenkörper, der später aufgelöst wird und mithin als somatischer Rest zu betrachten ist. Ich erwähne diesen Befund ohne Kommentar, bloss weil er eine ganz merkwürdige Umkehrung der von mir bei Wirbeltierzellen im Verlaufe der Mitose gefundenen Vorgänge darzustellen scheint.

Den zweifellos verbreitetsten und daher wichtigsten Modus der Pigmentierung finden wir weiterhin auf Taf. VI abgebildet. Es muss allerdings zugegeben werden, dass gerade dieser Vorgang der Pigmentbildung für den Skeptiker weniger überzeugend erscheinen kann. Ich halte mich jedoch auf Grund sorgfältiger Untersuchungen für ermächtigt, ihn mitzuteilen, und rechne bestimmt darauf, dass er bei einer Nachprüfung als der gewöhnliche Pigmentierungsmodus der Melanosarkomzelle Anerkennung finden wird.

Dieser Vorgang wird eingeleitet durch eine in grossem Maßstabe einhergehende Ausstossung von Chromidialsubstanz ins Cytoplasma (Taf. VI, Fig. 47). Man findet solchen Austritt vorwiegend in Zellen mit kleinem Protoplasmaleib und relativ grossem Kern, für welche also die von R. Hertwig als Vorbedingung einer Chromidienbildung angesehene Störung der „Kernplasma-Relationen“ sicher zu recht besteht. Die ausgestossene Chromatinmasse verliert unter Umständen ihre Affinität zu Chromatinfarbstoffen, ist aber als schollige Einlagerung im Cytoplasma noch deutlich erkennbar (Taf. VI, Fig. 48). Den Schlussakt bildet die Umwandlung der Chromatinelemente im Cytoplasma in Pigment, wobei zugleich durch Verkleinerung des Zellkerns, zwischen dem letzteren und dem Cytoplasma wieder normale Massenbeziehungen herbeigeführt werden (Taf. VI, Fig. 49).

Während diese beiden zuerst erwähnten Arten der Pigmentierung im Melanosarkom durchweg den Charakter aktiver oder produktiver Zellveränderungen an sich trugen, treten bei den jetzt zu beschreibenden Formen deutlich degenerative Momente in den Vordergrund.

Einer dieser Vorgänge beginnt mit dem Ausströmen des Chromatingehalts des Kerns ins Cytoplasma (Taf. VI, Fig. 50) wobei die Kernmembran an einer umschriebenen Stelle einreißt. Bald erscheint das Chromatingerüst durch den Verlust gelichtet.

Der Nukleolus pflegt schon frühzeitig herausgeschleudert zu werden. Endlich bleibt nur noch die Kernmembran mit einigen dürftigen anhaftenden Chromatinresten übrig (Taf. VI, Fig. 51). Diese Veränderung führt zu einem Zustand, wie er auf der nächsten Abbildung (Taf. VI, Fig. 52) zu sehen ist. Hier haben sich die spärlichen Reste von chromatischer Substanz, und ausschliesslich nur diese, pigmentiert.

Zuweilen kommt es auch zur Pigmentierung der frei gewordenen, nicht resorbierten Nukleolen und des Kernsaftes. Kombination mit der vorhin an lebensfähigen Zellen beschriebenen Chromidienbildung mit nachträglicher Pigmentierung kommt vor.

Die grössten Schwierigkeiten für eine einigermaßen richtige Deutung boten Anhäufungen runder, intensiv pigmentierter Gebilde, die oft in kaum feststellbarer Anzahl neben- und übereinander in wenig Protoplasma gebettet vorkommen. Die Grösse und Form dieser Einschlüsse entspricht etwa den kleineren Zellkernen der

umliegenden Melanomzellen. Die Gebilde kommen vorwiegend in der Nähe von grösseren Gefässen und Blutungen vor, und entstehen nach meinen Feststellungen auf die folgende Weise:

Den Ausgangspunkt bilden rundliche Zellen mit einem unverhältnismässig grossen Kern. Die mittleren Teile des Kerns nimmt ein riesenhafter Nukleolus ein, der schon auf diesem Stadium Vakuolen erkennen lässt, die von den meisten Autoren als Degenerationserscheinungen gedeutet werden (Taf. VI, Fig. 53). Diese Zellen mit hypertrophiertem Nukleolus im Melanosarkom sind schon bekannt, und u. a. von Trambusti und Oppenheimer beschrieben worden. Auf diese haben Rössle und Meirowsky bei ihrer Erklärung der Pigmentgenese in Melanosarkomen, wie schon in der Einleitung erwähnt, ganz besonderes Gewicht gelegt.

Ich finde nun alsbald eine beginnende Zersplitterung des Nukleolus (Taf. VII, Fig. 53). Dabei hypertrophiert der Kern und lässt an seiner Oberfläche beginnende Lappenbildung erkennen (Taf. VII, Fig. 54). Das Cytoplasma ist nur in beschränktem Maße imstande, diesem abnormen Wachstum des Kerns zu folgen. Es entstehen auf diese Weise relativ grosse Zellen, die aber fast vollständig erfüllt werden von einem riesenmässigen gelappten Kern, der bis zu 20 Nukleolen und darüber enthält. Bereits in diesem Stadium schnüren sich einzelne Fragmente vom Kern ab, so dass mehrkernige Riesenzellen entstehen (Taf. VII, Fig. 55). Eine Verwechslung dieser Gebilde mit degenerierten Pigmentepithelien ist bei einiger Aufmerksamkeit leicht zu vermeiden.

Das Riesenwachstum des Zellkerns bedeutet eine tiefgreifende Schädigung der normalen „Kernplasmarelationen“. Zur Schaffung halbwegs normaler Beziehungen ist eine Reduktion des Kernbestandes unbedingt erforderlich. Das geschieht nun auf die Weise, dass sich einzelne Teile vom Kern abschnüren und alsbald einer Degeneration anheimfallen. Diese besteht nun darin, dass ihr Chromatin sich innerhalb der Kernmembran bis auf geringe Reste auflöst, und ihre Affinität zu den Chromatinfarbstoffen verliert. Auf Taf. VII, Fig. 57, ist eine solche mehrkernige Riesenzelle zu sehen, mit Kernfragmenten in den verschiedensten Stadien der Degeneration. Ein Kernrest erhält sich dabei in der Regel (Taf. VII, Fig. 58), woraus man auf die reparative Tendenz des Vorganges schliessen kann.

Wenn nun, und das ist von ausschlaggebender Bedeutung, eine solche Zelle der Pigmentierung anheimfällt, so ist es stets ohne Ausnahme ein Chromatinrest im Cytoplasma, welcher sich zu pigmentieren beginnt, wobei zuweilen die ursprüngliche Struktur dieses Kernderivates von neuem wieder zum Vorschein kommt (Taf. VII, Fig. 59). Auf der nächsten Abbildung erkennen wir, dass der Pigmentierungsvorgang wesentliche Fortschritte gemacht hat (Taf. VII, Fig. 60). Daneben sind auch andere Formen der Kerndegeneration vorhanden, bei welcher statt einer Abnahme der Färbbarkeit die Bildung intensiv gefärbter Schollen im Vordergrund steht. Bald fällt auch dieser Chromatinklumpen der Pigmentumwandlung anheim. Der Kernrest macht noch eine letzte Anstrengung, durch eine Mitose die Oberhand zu gewinnen (Taf. VII, Fig. 61), aber er trägt dadurch bloss zur Vermehrung des Chromatingehaltes bei und die Pigmentierung schreitet unaufhaltsam weiter.

Auf diese Weise kommen schliesslich vollständig pigmentierte Kernkonglomerate zustande, wie eines auf Taf. VII, Fig. 62, abgebildet ist. Wie weit dabei ausserdem noch Verschmelzungen mehrerer Zellindividuen eine Rolle spielten, vermag ich nicht ohne weiteres zu unterscheiden.

Der mit der Entstehung dieser eben erwähnten Riesenzellen einhergehenden multiplen Kernfragmentierung ist ein Vorgang zur Seite zu stellen, der wesentlich einfacher verläuft und wobei in der Regel nur ein einziges Kernfragment gebildet wird.

Einen solchen Vorgang sehen wir auf Taf. VII, Fig. 63, dargestellt.

Der normale Zellkern, dessen relativ kleiner Nukleolus in der Mitte gelegen ist, erscheint an einer Stelle flaschenhalsförmig ausgezogen. Als bald löst sich diese Kernknospe vollständig vom übrigen Kern ab und liegt nun frei im Cytoplasma in einer kleinen Eindellung des Kerns (Taf. VII, Fig. 64). Dieses Bild erinnert einigermassen an die sogenannten Guarnierischen Körperchen bei der Vaccineerkrankung des Hornhautepithels. Auch solche kleine losgelöste Kernknospen werden als bald in Pigment verwandelt (Taf. VII, Fig. 65).

Die beiden zuletzt zu beschreibenden kurzen Serien zeigen Kernbilder vom wohlbekannten degenerativen Typus.

Zunächst ein Zellkern in Karyorrhesis (Taf. VII, Fig. 66). Daneben sind auch vereinzelte schwach gefärbte Chromatinschollen im Cytoplasma sichtbar, die daran denken lassen, dass hier der Zerfall vielleicht einen Kern in der Prophase zur Mitose überrascht hat. Dasselbe gilt für das nächste Bild (Taf. VII, Fig. 67), in welchem die Chromatinballen ausserhalb der Kernmembran liegen. Wie ein solcher Kern nach vollzogener Pigmentierung aussieht, zeigt uns Taf. VII, Fig. 68.

Schliesslich ein sogenannter pyknotischer Zellkern (Taf. VII, Fig. 69). Dieser ist anfangs intensiv färbbar, später verliert er seine Färbbarkeit immer mehr (Taf. VII, Fig. 70). Schliesslich wird er in toto zu Pigment verwandelt, wobei das Cytoplasma hier ebenso wie bei der vorhergehenden Form keine Spur von Pigment sonst aufzuweisen braucht (Taf. VII, Fig. 71).

### III. Kritischer Teil.

Überblicken wir die Resultate der eben mitgeteilten Untersuchungen, so kann als ihr wichtigstes Ergebnis die neue und interessante Feststellung gelten, wonach die Bedeutung der chromatischen Kernsubstanz in der Metazoenzelle im Sinne der bisherigen Forschung in vieler Hinsicht zu eng umgrenzt worden ist. Für viele Untersucher ist der Zellkern bis auf den heutigen Tag lediglich das Fortpflanzungsorgan der Zelle, der im übrigen, in der Teilungsrube, hinter seiner Begrenzungsmembran in ziemlicher Untätigkeit verharret. Hier wartet er nach dieser Anschauung inmitten des Cytoplasma und doch dem regen Stoffwechsel des letzteren bis zu einem gewissen Grad entrückt, auf das Eintreten des Zeitpunktes, wo er in das Leben des Organismus schöpferisch eingreifend das höchste Wunder der Natur vollbringt: die Zeugung artgleicher Individuen.

Dadurch wurde der Kernsubstanz eine vom Protoplasma verschiedene Aufgabe zugeteilt. Für sie, als Eigenschaftsträgerin des Organismus, als dessen Erbmasse (Idioplasma) war dieses Entrücktsein zugleich eine unvermeidbare Bedingung für die Erhaltung und Weiterleitung der in ihr enthaltenen vererbten Eigenschaften.

Die Annahme, wonach die Kernsubstanz (das Chromatin) in erster Reihe als die von den Eltern auf das Kind übertragene Erbmasse angesehen werden muss, wird durch mehrere wichtige

Feststellungen gestützt. Abgesehen davon, dass die Kerne die einzigen, an Masse äquivalenten Stoffe bei dem Akte der Befruchtung darstellen, findet nachher bei jeder weiteren Karyokinese eine ganz gleichmässige Verteilung der halbierten Chromatinschleifen auf die Tochterkerne statt. Dieser Vorgang ist der Annahme überaus günstig, welche das Chromatin für den Träger der Vererbung ansieht, indem die Kernsubstanz jedesmal in zwei gleiche Hälften zerlegt wird und somit auch die Eigenschaften der Mutterzelle zu gleichen Teilen den beiden Tochterzellen überliefert werden.

Als eine überaus wichtige Stütze für die Ansicht, dass das Chromatin des Kerns der Träger der vererbaren Eigenschaften ist, wird mit Recht das Phänomen der Chromatinreduktion im Verlaufe der Oogenese herangezogen.

Es wird dabei bekanntlich sowohl in den männlichen wie in den weiblichen Geschlechtsprodukten die färbbare Kernsubstanz ihrer Masse und der Zahl der Chromosomen nach auf die Hälfte reduziert. Erst durch die Befruchtung, welche auf der Verschmelzung zweier Kerne beruht, wird dann die volle Substanzmasse und die volle Anzahl der Chromosomen eines Normalkerns wieder hergestellt. Ei- und Samenkern werden also zunächst durch Reduktionsteilung zu Halbkernen umgewandelt, die dann durch Verschmelzung erst zu einem Vollkern, dem Keimkern der befruchteten Eizelle werden.

Die Reduktion des Chromatins vor der eigentlichen Befruchtung, d. h. der Verschmelzung des Spermakerns mit dem Eikern ist von der allergrössten Wichtigkeit für das gesamte Problem der Vererbung. Sieht man nämlich mit der überwiegenden Mehrzahl der Forscher, als deren hervorragendste Vertreter Weismann, O. Hertwig, Roux zu nennen sind, das Chromatin des Kerns als den Träger der erblichen Eigenschaften an, so muss man als den wichtigsten Akt bei der Befruchtung die Verschmelzung von äquivalenten Kernmassen väterlichen und mütterlichen Chromatins annehmen. Diese Annahme wird durch die Erfahrung unterstützt, dass der geschlechtlich erzeugte Organismus Eigenschaften seiner beiden Erzeuger in etwa gleichem Maße in sich vereinigt.

Wenn nun bei der Befruchtung die gesamte, nicht reduzierte Chromatinmenge zur Verschmelzung käme, so würde daraus ein



Kern mit doppelter Chromatinmasse und doppelter Chromosomenzahl hervorgehen. Ebenso würden alle aus diesem Kern hervorgehenden Segmente beschaffen sein und der veränderte Charakter der Nachkommenschaft ist im Sinne der oben erwähnten Theorie notgedrungen die Folge.

Damit diese Summation von Kernsubstanz in den aufeinanderfolgenden Generationen nicht eintrete, muss schon vor der Befruchtung eine Reduktion des Chromatins stattfinden. Würde aber eine solche Reduktion ausbleiben, so wären nach O. Hertwig (43; 1909, S. 307) auch ganz abgesehen von den Gesichtspunkten des Vererbungsproblems unhaltbare Zustände, Riesenkerne, ein Missverhältnis von Kern und Protoplasma die Folge.

Und dadurch wird das Problem der Chromatinreduktion bei der Eireifung schon einigermaßen hinübergeleitet zur andern, nicht minder wichtigen biologischen Frage, die Richard Hertwig als „die Kernplasmarelation“ bezeichnet hat.

Ein anderer Vorgang, wobei es sich ebenfalls um einen Übertritt von chromatischer Substanz ins Cytoplasma handelt, ist das von Boveri entdeckte Phänomen der Chromatindiminution.

Diese beruht bekanntlich darauf, dass bei der Entwicklung der Zellengenerationen, die bei *Ascaris megalocephala* aus dem befruchteten Ei hervorgehen, auf einem bestimmten Stadium im Verlaufe der Karyokinese Bestandteile der einzelnen Chromosomen abstossen, wodurch die Konstitution des Kerns eine Änderung erfährt. Die Angaben von Boveri sind später von zahlreichen Untersuchern bestätigt und auch auf die Oogenese anderer Wirbellosen ausgedehnt worden. Die Art und Weise der Diminution variiert ein wenig bei den verschiedenen Spezies. Es ergeben sich auch insofern noch Unterschiede, als die Zahl der Chromosomen in den diminuierten Kernen einmal trotz eingetretener Diminution gleich bleiben kann, das anderemal auf die Hälfte vermindert wird. Der Vorgang der Chromatindiminution wiederholt sich im ganzen viermal. Die zuletzt, im 32-Zellenstadium zurückgebliebene einzige Zelle mit ursprünglichem Kern ist die Urgeschlechtszelle. Von ihr leiten sich durch weitere einfache Teilung die Ei- und Samenzellen des Embryo ab, die anderen Zellen, welche die „Chromatindiminution“ erfahren haben, bauen die übrigen Gewebe des Körpers auf (Somazellen nach Weismann).

Weit entfernt davon, die von mir im vorhergehenden Teil dieser Arbeit beschriebene Chromatinabstossung im Verlauf der Mitose während der normalen Entwicklung bei Embryonen und in Geschwülsten, mit den eben erwähnten Vorgängen von eminent wichtiger theoretischer Bedeutung vergleichen zu wollen, sei es mir doch gestattet, auf die bestehende oberflächliche morphologische Ähnlichkeit hinzuweisen.

Es handelt sich hier wie dort um Eliminierung eines Teiles des Chromatinbestandes des Zellkerns, ohne merkliche Gefährdung der spezifischen Eigenschaften der betreffenden Zelle. In dieser Beziehung fehlt also den hier mitgeteilten Befunden das Wunderbare, Überraschende vollkommen. Sie sind nicht mehr beispiellos.

Anders steht es bezüglich der theoretischen Deutung des von mir beschriebenen Phänomens. Diese kann sich auf Grund der aus den Vorgängen bei der Reduktionsteilung gezogenen Konsequenzen nur die eine bereits anerkannte Annahme zu nutze machen, wonach die Erbmasse bis zu einem gewissen Grade teilbar ist, ohne dass ihre Eigenschaft aus sich das ganze zu reproduzieren, verloren ginge. Auf meine Untersuchungen übertragen, lautet diese Regel folgendermassen: Gewisse embryonale Zellen und die Tumorzellen im Melanosarkom besitzen die Fähigkeit, während der Mitose Teile ihres Chromatinbestandes ans Cytoplasma abzugeben, ohne ihrer spezifischen Eigenschaften verlustig zu werden.

Die theoretische Deutung dieses Vorganges musste aber andere Wege gehen, als diejenige bei der Reife der männlichen und der weiblichen Geschlechtsprodukte. Und hier glaube ich keinen unrichtigen Schritt zu tun, wenn ich mich behufs einer Erklärung für meine Befunde in den Ideenkreis begeben, dem zuerst, und wie mir scheint bisher am treffendsten R. Hertwig Ausdruck verliehen hat.

Ich denke dabei an das von R. Hertwig formulierte Gesetz der „Kernplasmarelation“, dessen Inhalt und Bedeutung ich ja in der Einleitung zu dieser Arbeit schon kurz skizziert habe. Der wichtigste Umstand, der mich veranlasst, meine Befunde in den Kreis der Hertwigschen Ideen hinüberzuleiten, ist die Feststellung, dass in allen Fällen, wo ein Austritt von Chromatin aus dem Zellkern, eine sogenannte Chromidienbildung,

stattfindet, es sich sehr wohl um eine Störung in den normalen Wechselwirkungen zwischen Kern- und Zellsubstanz handeln konnte.

Da sind zunächst die Mitosen in embryonalen Geweben. Es ist wohl kaum anzuzweifeln, dass im Organismus während der Entwicklung, namentlich anfangs, im Stadium des rapiden Wachstums ein erhebliches Plus an Nährmitteln vorhanden ist, dass der Organismus sozusagen überernährt wird. Die Überernährung führt, wie es ja Hertwig durch seine Experimente deutlich zeigen konnte, zu einer Hypertrophie des Kerns. Dadurch wird der Gleichgewichtszustand zwischen Kern und Plasma getrübt und eine Funktionsstörung ist unvermeidlich, wenn hier der natürliche Regulierungsvorgang nicht eingreifen würde. Dieser besteht darin, dass Teile aus dem überernährten Kern ausgeschaltet werden. Dieselben Chromatinteilchen, die solange sie sich innerhalb der Kernmembran des hypertrophierten Kerns befinden, für diesen überflüssig, für die gesamte Zelle sogar schädlich sind, werden wieder zu nützlichen Zellbestandteilen, sobald sie aus dem Kernverbände ausgeschieden werden. Dem Zellprotoplasma mit seinem lebhaften Stoffwechsel, seinen Fermenten etc. überliefert, wird ihr kostbares Material bald zu nützlichen Nährstoffen verwandelt. Unter Umständen findet statt einer Assimilierung die Überführung in wichtige Zelleinschlüsse statt. Als ein weiteres Beispiel dafür haben wir durch vorliegende Arbeit die Umwandlung solcher Chromidien in Pigmenteinschlüsse kennen gelernt.

Dasselbe gilt auch für die Mitosen in Melanosarkomen, bei denen ich die lebhafteste Chromidienbildung in der Nähe von Blutgefäßen und von Hämorrhagien festgestellt habe, also überall dort, wo die Nahrungsmittelzufuhr am reichlichsten war. Durch die reichliche Chromatinverschleuderung bei der Mitose im Melanosarkom gelangt der oft betonte embryonale Charakter dieser Tumorzellen deutlich zum Ausdruck.

Ich kann bei der theoretischen Bewertung meiner Untersuchungsergebnisse der in obiger Beschreibung der eigenen Befunde absichtlich übergangenen Frage nicht ausweichen, ob es sich bei der von mir mitgeteilten Ausstossung von Kernbestandteilen tatsächlich um Chromatin handelt, oder ob nicht ausschliesslich andere weniger wichtige Kernbestandteile dabei beteiligt sind. Ich werde zu dieser Fragestellung durch die Angaben

der Autoren gedrängt, die, wie Meirowsky und zum Teil auch Rössle, den Nukleolus des Zellkerns bei der Pigmentierung im Melanosarkom die Hauptrolle spielen lassen.

Bekanntlich wurde der Ausdruck Chromatin von Flemming für diejenigen Bestandteile des Zellkerns eingeführt, die sich mit bestimmten Färbemitteln, wie z. B. den basischen Anilinfarbstoffen, tingieren. Es ist dies dieselbe Substanz, die auch in den Chromosomen, die ebendaher den Namen führen, enthalten ist. Nun hat später M. Heidenhain eine ganz andere Substanz, eine Substanz, die er anfangs als Lanthanin bezeichnet hatte, gleichfalls mit dem Namen Chromatin belegt, nur nannte er sie, da sie sich mit sauren Anilinfarbstoffen tingiert, Oxychromatin, während er gleichzeitig für das „Chromatin der Autoren“ oder das „Chromatin der Chromosomen“ den Ausdruck Basichromatin einzuführen suchte.

Nach Heidenhain ist es möglich, dass die eine Art des Chromatins in die andere übergeführt, dass z. B. das Basichromatin durch Abgabe von Phosphor in Oxychromatin, oder dieses umgekehrt durch Aufnahme von Phosphor in Basichromatin umgewandelt werden könnte.

C. Rabl meint dagegen, dass wir in der Beurteilung des färberischen Verhaltens der Kern- und Plasmabestandteile im äussersten Grade vorsichtig und zurückhaltend sein müssen, da wir ja vorläufig keine einigermaßen plausible Theorie der Färbung organischer oder richtiger organisierter Substanzen besitzen. Ebenso wenig wissen wir über die Beziehungen der beiden Substanzen zueinander, wie sie sich histologisch, wie sie sich chemisch gegenseitig verhalten.

Trotz solcher beherzigenswerter Mahnungen sind auf Grund oft recht geringfügiger tinktorieller Unterschiede im Zellkern noch eine ganze Reihe verschiedener Substanzen beschrieben und mit neuen Namen belegt worden. So unterscheidet z. B. Pappenheim (88; 1908) einmal Nuklein, ferner Basiparachromatin, Oxychromatin, Basiplastin und Oxyplastin. Die letzten vier Substanzen gehören als Plastinsubstanzen zusammen, und stehen dem Chromatin (Basichromatin Heidenhains) gegenüber.

Von allen diesen Kernbestandteilen interessiert uns nebst dem Chromatin am meisten die sogenannte Nukleolarsubstanz. Was versteht man unter Nukleolen?

Häcker (36; 1899) erklärt die Nukleolen für strukturlose, unorganisierte Körper. Auch Flemming hält die Dinge, die wir Nukleolen nennen, für keine morphologisch wichtigen Teile des Kerns. Sie sind nach seiner Meinung nur Ablagerungen von Substanzen, welche für den Stoffwechsel im Kern verbraucht und wieder neu gebildet werden. Sie würden damit gewiss physiologisch wichtige Teile des Kerns bleiben, — was ohnehin durch ihr fast allgemeines Vorkommen genügend erwiesen ist, — aber doch keine eigentlich organischen, d. h. morphologisch wichtigen Kernbestandteile.

Balbani (6; 1881) geht schon einen Schritt weiter auf dem Wege der Erkenntnis. Auch er glaubt, dass die Nukleolarsubstanz ein Stoffwechselprodukt darstellt. Er erkennt aber schon, dass die Ausbildung des Nukleolus in einem gewissen Abhängigkeitsverhältnis zur Intensität und vegetativen Leistungen von Kern und Zelle steht.

M. Heidenhain hat endlich die Entstehung der Nukleolen durch folgende chemische Überlegungen zu erklären versucht: Hereingetragen werden in den Kern eiweissreiche Nukleoalbumine, die hier auf nicht näher bekannte Weise in Nukleoproteide umgesetzt werden. Die eiweissreichen Nukleoproteide würden nun fernerhin durch Abspaltung (basischer) Eiweisse in phosphorreiche Nukleoproteide, das sind Basichromatine übergeführt werden. Das abgespaltene (basische) Eiweiss wird, falls es nicht aus dem Kern auszutreten vermag, oder zum Aufbau anderer Kernbestandteile verwendet wird, in der Nukleolarsubstanz aufgesammelt.

Ich berufe mich auf die Meinung dieses ausgezeichneten Cytologen ausdrücklich, gegenüber der erst kürzlich aufgestellten Behauptung von Jäger (53; 1909) wonach die Oberfläche des Kerns ebenso wie der Nukleolus — der Lieferant der pyronoiden Substanz Me i r o w s k y s — von einer fettartigen Substanz gebildet werden. Jäger stützt sich dabei auf Eugen Albrecht als Gewährsmann.

Die Nukleolen sind zumeist gänzlich strukturlos; es ist indessen die Regel (Montgomery), dass innerhalb der grösseren Nukleolen Vakuolen auftreten (Nervenzellen, Eizellen, grosskernige Drüsenzellen), und diese können bei massenhaftem Vorkommen wabige, netzige, fädige Strukturerscheinungen hervorbringen, welche Heidenhain als Pseudostrukturen ansieht.

Die Teilungserscheinungen der Nukleolen scheidet Montgomery (80; 1898) in zwei Arten: 1. der Nukleolus verlängert und zerlegt sich in zwei oder mehrere Teilstücke, welche selbst wiederum teilungsfähig sind, 2. der Nukleolus unterliegt dem gleichzeitigen Zerfall in eine Vielzahl granulärer Teilstücke. Den zweiten Modus hält der Autor für Degeneration.

Dass Nukleolen aus dem ruhenden Kern gelegentlich ausgestossen werden, ist öfters behauptet und ebenso oft bestritten worden. Heidenhain (41; 1907) hat einen solchen Vorgang nur ausnahmsweise beobachtet, wenn zuvor bei flach geformten Kernen (Kerne der Kapillarwände und des Bindegewebes) der Nukleolus mit der Kernmembran sich verlötet und die Verlötungsstelle nach aussen sich öffnet.

Die Möglichkeit einer solchen Ausstossung ist aber neuerdings von Montgomery an einem Objekt gezeigt worden, das jede Täuschung ausschliesst.

Es handelt sich um einzellige Drüsen von *Piscicola rapax*. Der Vorgang wird eingeleitet durch ein kolossales Wachstum von Zelle und Kern. Während der Wachstumszunahme des Kerns nimmt auch der ursprünglich einfache Nukleolus an Masse zu, verlängert sich, wird unregelmässig und zerfällt schliesslich in eine sehr grosse Anzahl von Fragmenten, welche sich weiterhin teilen, so dass auf der Höhe der Entwicklung bis zu 300 Nukleolen vorhanden sein dürften. Sobald die Sekretion einsetzt, beginnt der Kern an Grösse abzunehmen und lässt von da ab seine Nukleolen allmählich in das Zellplasma übertreten. Es fehlt jedoch nach der Meinung dieses Autors jede direkte Beziehung zur Bildung der Sekretkörperchen. Schliesslich bleibt in dem sehr verkleinerten Kern nur ein einziger Nukleolus zurück. Die ausgestossenen Nukleolen verlieren allmählich ihre Färbbarkeit, verschmelzen untereinander und verschwinden schliesslich vollständig.

Besonderes Interesse verdienen die Angaben der Autoren über das Verhalten der Nukleolen im Verlaufe der Zellteilung.

Man hat früher angenommen, dass der Nukleolus sich bei der Amitose durch Abschnürung teilt. Heidenhain hält diese Teilung für eine passive, da ja die Nukleolen nach seiner Auffassung lebloser Natur sind. Hierfür spricht auch nach seiner Meinung, dass das Verhalten der Nukleolen während der Mitose in prinzipienloser Weise variiert.



Im Verlaufe der indirekten Teilung (Mitose) soll nun der allgemeine biologische Charakter der Nukleolen als unorganisierter, zur gänzlichen Ausscheidung bestimmter Stoffe am deutlichsten zum Vorschein kommen. Es sind bei den verschiedenen Zellarten bisher die folgenden Verhaltensmöglichkeiten beobachtet worden: 1. Es verschwinden die Nukleolen zu allermeist in der Prophase der Mitose, solange die Kernmembran noch erhalten ist; dies ist das gewöhnliche Vorkommen. 2. Sind die Nukleolen besonders gross oder dicht, so ereignet es sich, dass sie auch nach der Auflösung der Kernmembran eine Zeitlang fortbestehen und in das Plasma hinein zu liegen kommen, wo sie dann allmählich resorbiert werden; diese aus dem Kernraum befreiten und in den Zelleib eingelagerten Nukleolen nennt man nach Häcker Metanukleolen. 3. Ferner mag es unter Umständen vorkommen, dass die Metanukleolen, wenn sie zufällig die entsprechende Lage haben, in die Tochterkerne übergehen. (Vergleiche Heidenhain l. c., S. 192.)

In der Regel verschwinden die Nukleolen während der früheren Knäuelstadien spurlos, woraus wohl mit einigem Recht gefolgert werden kann, dass sie keine lebenswichtigen Organe darstellen.

Die von Wendt (bei Pflanzen) behauptete Teilnahme der Nukleolarsubstanz am Aufbau der Chromosomen hält Heidenhain für höchst unwahrscheinlich.

Eine Vertiefung unserer Anschauungen über die Bedeutung der einzelnen Kernbestandteile ist durch die moderne Protozoenforschung angebahnt worden und verspricht in der Zukunft auch für die Lehre von der Organisation der Metazoenzelle fruchtbringend zu werden.

Bei gewissen Protozoen kommen nämlich oft zwei für verschiedene Zwecke dienende Kernbestandteile zeit lebens gesondert vor, die Schaudinn (1902; 1904) als die Stoffwechsel- und Geschlechtskernsubstanz bezeichnet. Die Untersuchungen dieses ausgezeichneten Forschers bezogen sich auf das Chromidialnetz der beschalteten Rhizopoden, die er als verteilte Geschlechtskernsubstanz aufzufassen geneigt war. Es entging seinem weitgehenden Blicke nicht, dass sich dadurch für die gesamte Zellforschung neue Perspektiven eröffnen, wie aus seinen eigenen Worten hervorgeht: „Die Aufgabe der weiteren Forschung wird

es nun sein, auch die Zellen der höheren Wesen auf das Vorhandensein dieser zwei bei gewissen Protozoen für verschiedene Zwecke ausgebildeten Kernbestandteile der Stoffwechsel- und Geschlechtskernsubstanz zu untersuchen und ihr Verhalten zueinander festzustellen.“

Aus diesen und den daran anknüpfenden Untersuchungen von v. Prowazek (93; 1904) und Léger (66; 1904) an Blutflagellaten und Gregarinen ergab sich eine allgemeine Gesetzlichkeit, die man als „Doppelkernigkeit der tierischen Zellen“ bezeichnen kann. Nach Schaudinn und v. Prowazek besteht der Kern eines ruhenden Trypanosoma oder Herpetomonas aus zwei ineinandergeschalteten Kernen, die sich bei der Umbildung des Ookineten zum Trypanosoma voneinander trennen. Der eine wird zum Geschlechtskern, der andere zum Bewegungskern oder Blepharoplast. Nach Weismann wären dieselben als propagatorischer und somatischer Kern zu bezeichnen.

Bei den in ihrem Bewegungsapparat höchst organisierten Formen der Trypanosomen und Infusoren bleibt die Trennung der beiden Kerne dauernd bestehen.

Beide haben nur ein kurzes Stadium, das beide Kerne vereinigt zeigt; das ist gleich nach der Befruchtung. Bei beiden folgt alsbald eine Teilung des befruchteten Kerns, die nichts anderes ist, als die Zerlegung in den propagatorischen und somatischen Teil. Schaudinn schildert in seiner bahnbrechenden Trypanosomenarbeit, dass diese erste Teilung, die zur Bildung des Bewegungskerns führt, eine heteropole ist und zwei verschiedenartige Kerne liefert.

Für die Ei- und Samenzelle von Dytiscus, einem Metazoen, ist die Zweikernigkeit auch deutlich nachweisbar. Sonst tritt jedoch bei den Metazoenzellen die völlige Trennung beider Kernarten nur in wenigen Fällen ein. Wo sie jedoch nach Goldschmidt vorhanden ist, wie z. B. bei allen Arten von funktions-tätigen Zellen, im Gegensatz zu Stützzellen und Deckzellen, tritt der somatische Kern in Form eines Chromidialapparates in die Erscheinung. Hier ergibt sich also wiederum ein Anknüpfungspunkt für die Erklärung ähnlicher Vorgänge in höher organisierten Metazoenzellen.

Am schwersten ist eine Unterscheidung in obigem Sinne durchzuführen, wenn die Sonderung innerhalb eines einheitlichen

Kerns vorgeht, derart, dass die Existenz von zwei Arten von Chromatin erschlossen werden muss. In sehr glücklicher Weise hat dies neuerdings Lubosch (67; 1902) durchgeführt, indem er die Begriffe des Idiochromatins und Trophochromatins aufstellte. Er wird dazu vor allen Dingen durch die Verhältnisse des Amphibienkeimbläschens geführt. Die Nukleolengenerationen, die hier vor allem nach Carnoys bekannten Untersuchungen während der Wachstumsperiode auftreten, sind eben Ausdruck dieses Trophochromatins. Der somatische Kern funktioniert hier während der trophischen Periode der Zelle, ohne aber seine Lagerung innerhalb des Amphinukleus aufzugeben. Der gleiche Fall dürfte auch vorliegen, wenn die trophischen Prozesse deutliche Beziehungen zu einem Nukleolus zeigen, wie z. B. in den Entodermzellen der Nassa-Embryonen nach R. W. Hoffmann (50; 1892), der Nukleolus enthält dann hier das Trophochromatin.

Weitaus die häufigste Art, in der sich die Existenz der beiden Kernarten ausprägt, ist die eines zeitweiligen Auftretens der somatischen Kernsubstanz im Plasma in Form von Chromidien.

Goldschmidt (29; 1904) fasst auf Grund dieser eben erwähnten und anderen Angaben aus der Literatur sowie der eigenen Untersuchungen an Ascariden seine Ansicht in folgenden Sätzen zusammen, die ich ihrer Wichtigkeit halber hier wörtlich wiedergebe:

„Jede tierische Zelle ist ihrem Wesen nach doppelkernig: sie enthält einen somatischen und einen propagatorischen Kern. Ersterer steht den somatischen Funktionen, Stoffwechsel und Bewegung vor und kann vorherrschend Stoffwechselkern oder Bewegungskern sein. Der propagatorische Kern enthält vor allem die Vererbungssubstanzen, denen auch die Fähigkeit zukommt, einen neuen Stoffwechselkern zu erzeugen. Die beiden Kernarten sind gewöhnlich in einem Kern, dem Amphinukleus, vereinigt. Die Trennung kann in mehr oder minder hohem Maße erfolgen; eine völlige Trennung ist selten, am häufigsten eine Trennung in einen vorwiegend propagatorischen aber doch gemischten Kern, den Zellkern im gebräuchlichen Sinne, und in die Hauptmasse des somatischen Kerns, den Chromidialapparat.

Die vollständige Trennung beider Kernarten dürfte nur in wenigen Fällen vorliegen, im Zusammenhang mit der Fortpflanzung bei den Protozoen, ferner in der Oogenese und Spermatogenese der Metazoen.

In Gewebezellen kann die Trennung möglicherweise auch gar nicht bemerkbar sein, wie in den meisten nicht lebhaft funktionierenden Zellen, auch fertig ausgebildeten Eizellen. Innerhalb des Kerns kann sie dann besonders bei Eizellen bemerkbar werden in der Unterscheidung zweier Chromatinarten, des Idiochromatins und Trophochromatins. Deutlich wird dann die Trennung, wenn Teile des somatischen Kerns ins Plasma gelangen, hier Chromidien bilden. Bei Drüsenzellen besonders tritt dies in regelmässigen Perioden ein, bei Eizellen während der Dotterbildung. Eine nahezu vollständige Trennung kann dann in Ganglienzellen und Muskelzellen verwirklicht sein. Der somatische Kern liegt als Chromidialapparat im Plasma, steht aber in engster Verbindung mit dem vorwiegend propagatorischen Kern, von dem aus er immer neu ersetzt wird.

Zellen mit nur propagatorischem Kern, der aber ja den somatischen neubilden kann, sind wohl nur in den Gameten der Protozoen und in gewissen Nährzellen des Ovariums gegeben, möglicherweise auch in manchen Spermatozoenarten.

Zellen mit nur somatischem Kern sind auch möglich: der Restkörper der Gregarinen, die diminuierten Zellen von *Ascaris*, gewisse Muskelzellen.“

Dieser, in den soeben mitgeteilten Worten Goldschmidts geäusserten Doppelkernigkeit der Metazoenzelle tritt neuerdings Hartmann (38; 1911) auf Grund seiner an zahlreichen Protistenkernen gesammelten Beobachtungen entgegen. Nach der Ansicht dieses ausgezeichneten Forschers kann von einer eigentlichen Doppelkernigkeit streng genommen nur bei Ciliaten, einem Teil der Rhizopoden und Gregarinen, sowie bei Myxosporidien die Rede sein, da nur hier ganze Kerne als somatische Kerne zugrunde gehen: Der Makronukleus der Infusorien, der Goldschmidt als Grundlage für die Ausdehnung des Begriffs der Doppelkernigkeit auf die Metazoenzelle dient, kann aber berechtigterweise nur mit dem Kern der Metazoenzelle selbst, nicht aber mit den Chromidien einer Körperzelle eines Metazoons homologisiert werden. Diese Auffassung begründet Hartmann mit dem von ihm zuerst aufgestellten Satz, wonach von einer eigentlichen Doppelkernigkeit nur dann gesprochen werden darf, wenn durch eine polare Teilung des individualisierten Centriols, sei sie homopol oder heteropol, zwei distinkte Kernindividuen gebildet

werden. Dieser Zustand findet sich aber nur bei einem kleinen Teil der Protozoen. Die Bildung vegetativer Chromidien ist hingegen eine Eigentümlichkeit, die unter Umständen jedem einwertigen Kern, der stark funktioniert, zukommen kann, und ist z. B. auch vom Makronukleus der Infusorien durch Comes bekannt.

Wir wollen nun dieses noch strittige Gebiet verlassen und uns der Frage zuwenden:

Was lässt sich aus dieser Fülle von Befunden für unsere spezielle Frage der Pigmentgenese aus dem Zellkern fruchtbringend verwerten?

Da müssen wir zunächst den Übertritt von Chromatinteilen aus dem Kern ins Cytoplasma als eine verbreitete Eigenschaft der tierischen Zelle unter normalen und pathologischen Umständen erwähnen. Zweitens sind wir nach Kenntnisnahme der Forschungsergebnisse an Wirbellosen nicht mehr gezwungen, das Gewicht auf die Frage zu legen, ob es sich im einzelnen Falle um Austritt von Chromatin, oder bloss um die Eliminierung von unbrauchbarer Nukleolarsubstanz handelt. Wir haben gelernt, an Stelle der umständlichen und unsicheren Unterscheidung von Kernbestandteilen auf Grund tinktorieller Besonderheiten das ungleich wichtigere morphologisch-funktionelle Moment zu setzen. Wir unterscheiden zwischen dem eigentlichen Chromatin, als Fortpflanzungsanteil des Kerns, dem Idiochromatin, einerseits und den übrigen Bestandteilen des Kerns, die aus sämtlichen Zwischenstufen des An- und Abbaues des Chromatins bestehen, andererseits. Wir bezeichnen diese letzteren mit Lubosch (64; 1902) als das Trophochromatin. Die Nukleolen sind unter diesem zuletzt erwähnten Sammelbegriff untergebracht.

Diese Feststellungen und Überlegungen im Vereine mit der von R. Hertwig proklamierten Gesetzmässigkeit der Kernplasma-Relationen sind imstande, sowohl die weiter oben beschriebenen Vorgänge im Verlaufe der Mitose in embryonalen Zellen und in Geschwülsten, als auch die Ausstossung von Chromatinsubstanz in weiterem Sinne aus dem sonst intakten, ruhenden Zellkern zu erklären.

Es erübrigt nur noch einige Worte zu sagen über die Deutung jener Befunde, bei welchen die Pigmentbildung mit Umwandlungen der gesamten Kernsubstanz einhergeht, die man



im Sinne der heutigen Cytopathologie degenerative Vorgänge nennt. Ich rechne hierher die Entstehungsweise des Pigmentes im Auge der Wirbeltierembryonen und die mannigfaltigen Arten von Pigmentbildung in Melanosarkomen, wobei der Kern restlos aufgebraucht wird.

Wir kommen damit wiederum auf ein Gebiet zu sprechen, das zu mehr als einer Fragestellung innige Beziehungen hat. Die Pigmentgenese spielt dabei vielleicht nur eine untergeordnete Rolle, gegenüber der grossen allgemeinen Bedeutung, welche diesen Vorgängen für die gesamte feinere Zellpathologie zukommt.

Es wird heutzutage von vielen Autoren über spezifische Zellveränderungen und Zelleinschlüsse bei ansteckenden Krankheiten gearbeitet, ohne jegliche Kenntnis der mannigfaltigen Umwandlungen, welche die Zelle aus sich selbst heraus oder unter dem Einflusse nichtspezifischer äusserer Einflüsse durchzumachen vermag. Ich erinnere in dieser Hinsicht an die kolossale Literatur betreffend die vermeintlichen Erreger der Vaccineerkrankung der Hornhaut, des Trachoms, der verschiedenen malignen Geschwülste etc. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass hier die genaue Kenntnis der feineren Zellpathologie uns vor manchem Irrtum zu bewahren imstande ist. Dass solche Irrtümer wohl möglich sind, dafür liessen sich zahlreiche Beispiele aus der bezeichneten Literatur anführen, auf die ich hier gerne verzichten will. Ich behalte mir aber vor, auf die verbreiteten Degenerationserscheinungen bei Embryonen, ihre Beziehungen zur Zellpathologie und ihre Bedeutung als Entwicklungsfaktor in einer besonderen Arbeit binnen kurzem zurückzukommen.

Zuletzt berichtete Reichenow (96; 1908) bei seinen Untersuchungen über Rückbildungserscheinungen am Anurendarm über Zelldegenerationen, die einige Ähnlichkeit mit den von mir beschriebenen Kernveränderungen aufweisen. Beziehungen zur Pigmentbildung hat dieser Autor nicht festgestellt. Die Veränderungen im Protoplasma traten in Form von zunehmender Vakuolisierung auf. Die ersten Anzeichen der beginnenden Depression am Kern machen sich in Zusammenklumpungen der vorher fein verteilten Chromatinbröckchen bemerkbar, das Liningerüst wird grobmaschiger, die Nukleolen verschwinden.

Auf vorgerückterem Stadium der Degeneration verwischen ich die charakteristischen Kernstrukturen immer mehr. An



Stelle des Lininnetzes durchziehen nur einige wenige plumpe Balken den Kern, bis schliesslich auch diese verschwinden. Das zusammengeklumpte Chromatin geht später in eine kugelige Form über, die Reichenow als ein Zeichen dafür ansieht, dass eine chemische Rückbildung stattgefunden hat, die den lebenden Stoff in einen toten verwandelt. Diese kugligen Tropfen liegen gewöhnlich der Kernmembran dicht an, die in der Regel gut erhalten bleibt.

Diese Bilder erinnern an diejenigen, welche Amann (4; 1895) in Uteruscarcinomen und degenerierenden Nierenepithelien gesehen hat, und als „Kernwandhyperchromatose“ bezeichnet.

Die eng zusammenliegenden degenerierenden Zellen besitzen nach Reichenow die Neigung zu Verschmelzungen. Es entstehen dadurch Bilder, die nach der Ansicht dieses Autors leicht den Pathologen in die Gefahr bringen, sie falsch zu deuten, unter Umständen sogar — wie es ja bereits nicht einmal geschehen ist — für richtige „Erreger“ zu halten.

Die Abschnürung von kleinen Kernstücken hält Reichenow ebenso wie die Zerschnürung des ganzen Kerns in zwei oder mehrere Teilstücke für den Ausdruck eines Versuches, der beginnenden Degeneration Herr zu werden. Der abgelöste Chromatinklumpen scheint sich sogleich durch Flüssigkeitsaufnahme zu vergrössern; er erhält sofort den Charakter einer unbelebten Masse, indem er Tropfenform annimmt. Auf diese Weise können Gebilde entstehen, die ausserordentlich an die bekannten bei Vaccine zur Beobachtung kommenden Guarnierischen Körperchen erinnern.

Gewiss ist nun die Frage berechtigt, ob es wohl angängig sei, den normalen Pigmentierungsvorgang in der Augenanlage des Säugetierembryo mit Kernveränderungen in Beziehung zu bringen, die wir auf Grund unserer heutigen Kenntnisse der Cytopathologie für degenerative Vorgänge erklären müssen. Man bedenke demgegenüber, dass die Zerlegung einer Anzahl von Zellen in Baumaterial zugunsten der Überlebenden, selbst im gewohnten Bilde der Degeneration verlaufend, nicht gleichlautend mit „degenerativem Vorgang“ zu sein braucht. Er kann im Gegenteil, da es sich ja bloss um eine Umformung des Kernmaterials handelt, im Sinne der Gesamtanlage für den Ausdruck eines erhöhten aktiven oder produktiven Zustandes gelten.

Bei einem Erklärungsversuch dieser zuletzt erwähnten Erscheinungen muss vor allem die Frage beantwortet werden: sind Kernveränderungen von degenerativem Typus, in direktem Anschluss an die zuerst beschriebene Chromatinverschleuderung, in sich teilenden lebensfähigen Zellen denkbar, oder handelt es sich vielleicht um einen prinzipiell verschiedenen Vorgang, der schliesslich nur durch Zufall zu demselben Endresultat, zur Pigmentbildung führt?

Ich glaube auf Grund meiner Erfahrungen an reichlichem embryologischen Material mich zur Ansicht bekennen zu dürfen, dass ein solcher Zusammenhang im Sinne einer Steigerung, ausgehend vom Typus der Chromatinausstossung aus dem intakten Kern bis zum vollständigen Kernaufbrauch, tatsächlich besteht.

Auch die Hertwigsche Lehre von den „Kernplasma-relationen“, in deren Bann ich meine Ausführungen gestellt habe, ist einer solchen Anschauung durchaus günstig. Derselbe Impuls, der in mässigem Grade tätig, im Sinne dieser Lehre, den Kern zu geringgradiger Hypertrophie und in der Folge zur Bildung von Chromidien veranlasst, führt, über eine gewisse Grenze gesteigert, ein Versagen der natürlichen Regulierungsvorgänge und somit den Verfall der ganzen Zelle herbei.

---

Mit der Feststellung der Herkunft des Pigmentes vom Zellkern und der Beschreibung der einzelnen Phasen der Entstehung ist die Aufgabe des Morphologen beendet. Nun hat die Arbeit des Biochemikers ergänzend einzugreifen, und uns über die bei der Pigmentumwandlung wirksamen chemischen und fermentativen Prozesse genauer zu unterrichten. Hierbei wird die chemische Forschung die u. a. durch vorliegende Untersuchungen festgestellte Tatsache berücksichtigen müssen, dass es sich bei der Pigmentierung der tierischen Zelle nicht bloss um eine Aufspeicherung von im Blute kreisenden Substanzen handelt, die durch bestimmte Gewebsarten zurückbehalten und dort durch spezifische Zellfermente in Pigment überführt werden. Das Primäre sind vielmehr die hier beschriebenen morphologischen Veränderungen an den Kernen der betreffenden Zellarten, woran sich dann erst sekundär die Umwandlung in Pigment anschliesst.

Eine solche Auffassung der autochthonen Pigmentierung der tierischen Zellen ist mit den Ergebnissen der modernen physiologisch chemischen Forschung keineswegs unvereinbar. Angenommen, die von uns beschriebenen verschleuderten Chromatinteilchen bildeten das Rohmaterial für die Pigmentgenese, und seien mit dem Zwischenkörper des Tryptophans im Sinne von H. Eppinger (20; 1910) oder vielleicht mit diesem selbst identisch. Es käme dann als weitere, vorläufig hypothetische Annahme hinzu, dass die unter normalen oder pathologischen Verhältnissen eliminierten Chromatinpartikelchen unter der Wirkung von spezifischen Zellfermenten — vielleicht der Tyrosinase — in Pigment umgewandelt würden.

Solange das Chromatin, die Muttersubstanz des Pigmentes sich innerhalb der normalen Kernmembran befindet, ist es vor der schwärzenden Wirkung der Zellfermente geschützt. Diese können ihre Wirkung auf die Chromatinbrocken erst ausüben, wenn die Kernmembran normalerweise im Verlaufe der Mitose zeitweise verschwindet, oder wenn einzelne Chromatinpartikelchen in der Teilungsrue unter den eben beschriebenen Umständen aus dem Kern eliminiert werden.

Wie weit dieser entwickelte Ideengang für alle Fälle von normaler und pathologischer Pigmentierung zutrifft, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

#### IV. Zusammenfassung.

1. Den schwarzen Pigmenten des Auges und der bösartigen Geschwülste liegen in allen Fällen farblose Stromata, die sogenannten Pigmentträger, zugrunde.
2. Die farblosen Pigmentträger unterscheiden sich bei den verschiedenen Tierspezies und je nach dem Orte ihres Vorkommens morphologisch wesentlich voneinander. Ihre Form ist aber für die betreffende Stelle typisch und deckt sich vollständig mit der Form der daselbst zuerst in Erscheinung tretenden Melaninpartikelchen.
3. Die farblosen Pigmentträger der Metazoen stammen in allen von mir untersuchten Fällen ausschliesslich vom Zellkern ab. Ihr Entstehen direkter Weise aus dem Chromatin der Kerne und ihr Übergang ins Cytoplasma kann genau verfolgt werden. Sie färben sich leicht und

intensiv mit allen Kernfärbemitteln und sind den „Chromidien“ Hertwigs gleichzusetzen.

4. Je nach dem verschiedenen Verhalten des Zellkerns bei der Bildung der farblosen Pigmentträger lässt sich eine Einteilung in zwei Haupttypen für alle Fälle leicht durchführen. Sie sind nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse über Kernstruktur und Kerntod als der aktive oder produktive und der degenerative Typus zu bezeichnen.
5. Der aktive oder produktive Typus wird dadurch ausgezeichnet, dass in diesem Falle der Zellkern durch die Abgabe von Chromidialsubstanz an das Cytoplasma in seinen vitalen Funktionen keinerlei irgendwie bemerkenswerte Einbusse erleidet. Nach diesem Typus entstehen die farblosen Pigmentträger im Pigmentepithel der Netzhaut beim Hühnchen in der Teilungsrube des Zellkerns. Ausserdem gehören in diese Rubrik die sehr verbreitete Abstossung von Chromidialsubstanz in der Prophase zur mitotischen Zellkernteilung in embryonalen Zellen und bei Geschwülsten.
6. Der degenerative Typus ist mit einem vollständigen oder teilweisen Kernaufbrauch verbunden. Als Beispiel für den vollständigen Aufbrauch von Kernsubstanz bei der Pigmententwicklung dienen einerseits die Pigmentepithelien im Auge von Säugerembryonen, andererseits die im Texte genau gekennzeichneten verschiedenen Arten von Pigmentierung in Melanosarkomen. Einen teilweisen Kernaufbrauch von degenerativem Typus mit nachfolgender Pigmentierung finden wir bei Kernfragmentierungen in rasch wachsenden bösartigen Geschwülsten.
7. Die Umwandlung der farblosen Pigmentträger in Pigment erfolgt wahrscheinlich unter dem Einfluss von spezifischen Zellfermenten. Die letzteren können ihre Wirkung auf das Chromatin, die Muttersubstanz des Pigmentes, erst dann ausüben, wenn die Kernmembran normalerweise im Verlaufe der Mitose zeitweise verschwindet, oder wenn einzelne Chromatinpartikelchen in der Teilungsrube unter den eben beschriebenen Umständen aus dem Kern eliminiert werden.

Die in dieser Arbeit niedergelegten Befunde enthalten das Resultat von Untersuchungen die sich auf eine Reihe von Jahren ausdehnen und in verschiedenen Instituten angestellt worden sind. Die ersten damit zusammenhängenden Beobachtungen machte ich während meiner Arbeitszeit im I. Anatomischen Institut in Budapest. Die Untersuchungen habe ich später im Freiburger Anatomischen Institut fortgesetzt und im Laboratorium der Universitäts-Augenklinik in Freiburg zum Abschluss gebracht. Meinen verehrten Lehrern und Chefs, Herrn Hofrat Prof. Dr. M. v. Lenhossék in Budapest und den Herren Geheimräten Prof. Dr. R. Wiedersheim und Prof. Dr. Th. Axenfeld in Freiburg i. Br. erlaube ich mir auch an dieser Stelle für ihre gütige Unterstützung ergebenst zu danken.

## V. Literaturverzeichnis.

1. Albrecht, Eugen: Über die Bedeutung myelinogener Substanzen im Zelleben. Deutsche pathol. Gesellsch., 1903.
2. Derselbe: Exper. Untersuchungen über die Kernmembran. Beitr. z. pathol. Anat. Herrn Prof. Bollinger zum 60. Geburtstag gewidmet. Bergmann, Wiesbaden 1903.
3. Derselbe: Zellular-Pathologie. Frankfurter Zeitschr. f. Path., Bd. I, S. 1, 1907.
4. A m a n n: Über Kernstrukturen in Uteruscarcinomen. Verh. d. Deutsch. Gesellsch. f. Gynäkologie, VI, 1895.
5. Arnold, J.: Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des Auges. Heidelberg 1874.
6. Balbiani, E. G.: Sur la structure du noyau des cellules salivaires chez les larves de Chironomus. Zool. Anz., 1881.
7. Ballowitz, E.: Über das Epithel der Membrana elastica posterior des Auges, seine Kerne und eine merkwürdige Struktur seiner grossen Zellsphären. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 65, S. 230—290, 1900.
8. Benda, C.: Neuere Mitteilungen über die Histogenese der Säugetierspermatozoen. Verh. physiol. Gesellsch., Berlin 1897.
9. Derselbe: Über die Spermatogenese der Vertebraten und höheren Evertbraten. Verh. physiol. Gesellsch., Berlin 1898.
10. Derselbe: Die Mitochondria. In: Merkel-Bonnet, Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte, Bd. XII, S. 743—766, 1902 (1903).
11. Bertrand: Sur une nouvelle oxydase ou ferment soluble oxydant d'origine végétale. Compt. rend. 122, 1215, 1896.

12. Blockmann, F.: Über eine Metamorphose der Kerne in den Ovarialeiern und den Beginn der Blastodermbildung bei den Ameisen. Verh. naturh.-med. Verein, Heidelberg 1884.
13. Borgert, A.: Untersuchungen über die Fortpflanzung der tripyleen Radiolarien, speziell von *Aulacantha scolymantha*. 2. Teil. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 14, 1909.
14. Brandts, Eugen: Über Einschlüsse im Kern der Leberzelle und ihre Beziehungen zur Pigmentbildung, a) beim Hund, b) beim Menschen. Zieglers Beiträge, Bd. 45, S. 457—475, 1909.
15. Calkins, G. N.: Observations on the yolk-nucleus in the egg of *Lumbricus*. Trans. New-York Acad. Sc., 1895.
16. Dalla Favera, G. B.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Pigmentnaevi. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Path., Bd. 43, S. 43—88, 1908.
17. Distaso: Die Beziehung zwischen den Pigmentbändern des Mantels und denen der Schale bei *Helix nemoralis* L. und *hortensis* Müller. Biol. Zentralbl., 28, 1908.
18. Ehrmann, S.: Zur Kenntnis von der Entwicklung und Wanderung des Pigmentes bei den Amphibien. Arch. f. Dermatologie und Syphilis. Bd. 24, 1892.
19. Derselbe: Das melanotische Pigment und die pigmentbildenden Zellen der Menschen und der Wirbeltiere in ihrer Entwicklung nebst Bemerkungen über Blutbildung und Haarwechsel. Bibliotheca medica, Bd. 2. H. 6, Cassel 1896.
20. Eppinger, H.: Über Melanurie. Biochemische Zeitschr., Bd. 28, H. 3—4, 1910.
21. Fischel, A.: Über Beeinflussung und Entwicklung des Pigments. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 47, 1896.
22. Derselbe: Zur Pigmententwicklung. Anat. Anz., Bd. 12, Nr. 22, S. 526, 1896.
23. Fürst, M. C.: Ringe, Ringreihen, Fäden und Knäuel in den Kopf- und Spinalganglienzellen beim Lachse. Anat. Hefte, Bd. XIX, H. 62, S. 378—420, 1902.
24. v. Fürth, O.: Tierische Farbstoffe. V. Melanine und sonstige Farbstoffe. Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, Bd. I. S. 743—755. G. Fischer, Jena 1909.
25. Galeotti: Über die Granulationen in den Zellen. Internat. Monatschrift f. Anat. u. Physiol., 12. Bd., 1895.
26. Gaule: Über Würmchen, welche aus Froschblutkörperchen auswandern. Arch. Anat. Physiol., 1880.
27. Derselbe: Die Beziehungen der Cytozoen zu den Zellkernen. Ibid. 1881a.
28. Derselbe: Kerne, Nebkerne und Cytozoen. Zentralbl. med. Wiss. 1881b.
29. Goldschmidt, Richard: Der Chromidialapparat lebhaft funktionierender Gewebszellen. Histologische Untersuchungen an Nematoden II. Zoologische Jahrbücher, Abt. für Anatomie und Ontogenie der Tiere, Bd. 21, H. 1, S. 41—134, T. 3—8, 1904.



30. Goldschmidt, R und Popoff, W.: Die Karyokinese der Protozoen und der Chromidialapparat der Protozoen- und Metazoenzelle. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 8, 1907.
31. Golgi, C.: Appunti intorno alla struttura delle cellule nervose. Rendic. Ist. Lombard. Sc. Lett., 1898.
32. Gruber, A.: Untersuchungen über einige Protozoen. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 38, 1883.
33. Derselbe: Über die Einflusslosigkeit des Kerns auf die Bewegung, die Ernährung und das Wachstum einzelner Tiere. Biol. Zentralbl., III. Bd., 1. Dez. 1883.
34. Derselbe: Über künstliche Teilung der Infusorien. Biol. Zentralbl., IV. Bd., 1. Febr. 1885.
35. Derselbe: Zweite Mitteilung darüber. Ebenda, V. Bd., 1. Mai 1885.
36. Häcker, V.: Praxis und Theorie der Zellen- und Befruchtungslehre. Jena 1899.
37. v. Hansemann, David: Über pathologische Mitosen. Virchows Arch., Bd. 123, S. 356, 1891.
38. Hartmann, M.: Die Konstitution der Protistenkerne und ihre Bedeutung für die Zellenlehre. Jena 1911.
39. Heidenhain, R.: Beiträge zur Lehre von der Speichelabsonderung. Stud. physiol. Institut Breslau, H. 4, 1868.
40. Heidenhain, M.: Über die Zentralkapseln und Pseudochromosomen in den Samenzellen von Proteus, sowie über ihr Verhältnis zu den Idiozomen, Chondromiten und Archiplasmaschleifen. Anat. Anz., Bd. 18, S. 513—550, 1900.
41. Derselbe: Plasma und Zelle. Erste Lieferung in: Handbuch der Anatomie des Menschen, herausgegeben von K. v. Bardeleben. Jena 1907. Zweite Lieferung im Handbuch der Anatomie des Menschen, herausgegeben von K. v. Bardeleben. Jena 1911.
42. Henschen, F.: Zur Struktur der Eizellen gewisser Crustaceen und Arthropoden. Anat. Anz., Bd. 37, 1903.
43. Hertwig, O.: Allgemeine Biologie. III. Auflage. Jena 1909.
44. Derselbe: Der Kampf um Kernfragen der Entwicklungs- und Vererbungslehre. Jena, G. Fischer, 1909.
45. Hertwig, R.: Über Kernteilung, Richtungskörperbildung und Befruchtung bei Actinosphaerium eichhorni. Abh. bayr. Akad. Wiss., 1898.
46. Derselbe: Die Protozoen und die Zelltheorie. Arch. Protistenkunde, 1902.
47. Derselbe: Über das Wechselverhältnis von Kern und Protoplasma. München 1903.
48. Derselbe: Über Korrelation von Zell- und Kerngrösse und ihre Bedeutung für die geschlechtliche Differenzierung und die Teilung der Zelle. Biol. Zentralbl., 1903.
49. Derselbe: Über physiologische Degeneration bei Actinosphaerium eichhorni. Festschr. E. Häckel. Jena 1904.
50. Hoffmann, R. W.: Über die Ernährung der Embryonen von Nassa mutabilis. Zeitschr. f. wiss. Zool., 1892.

51. Holmgren, E.: Neue Beiträge zur Morphologie der Zelle. In: Merkel-Bonnet, *Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgesch.*, Bd. XI, S. 274—328, 1901 (1902).
52. Jäger, Alfred: Die Entstehung des Melaninfarbstoffs. *Virchows Arch.*, Bd. 198, H. 1, S. 62, 1909.
53. Derselbe: Die Melanosarkomatose der Schimmelpferde. *Virchows Arch.*, Bd. 198, H. 1, S. 1, 1909.
54. Derselbe: Erwiderung auf Herrn Meirowskys vorstehende Mitteilung: „Kritisches zur Melaningenese“. *Virchows Arch.*, Bd. 199, H. 3, S. 567, 1910.
55. Jarisch: Zur Anatomie und Herkunft des Oberhaut- und Haarpigmentes. *Arch. f. Dermat. u. Syphilis*, 23. Jahrg., 1891.
56. Derselbe: Über Anatomie und Entwicklung des Oberhautpigments beim Frosche. *Arch. f. Dermat. u. Syphilis*, 24. Jahrg., 1892.
57. Derselbe: Über die Bildung des Pigments in den Oberhautzellen. *Arch. f. Dermat. u. Syphilis*, 24. Jahrg., 1892.
58. Kessler, L.: Zur Entwicklung des Auges der Wirbeltiere. Leipzig 1877.
59. Kölliker, A.: Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Tiere. I. Auflage, 1861.
60. Derselbe: Über die Entstehung des Pigmentes in den Oberhautgebilden. *Zeitschr. f. wiss. Zool.*, Bd. 45, H. 4, 1897.
61. Kopsch, F.: Die Darstellung des Binnennetzes in spinalen Ganglienzellen und anderen Körperzellen mittels Osmiumsäure. *Sitzungsber. Akad. Wiss. Berlin* 1902.
62. Krückmann: Ein Beitrag über die Pigmentepithelzellen der Retina. v. Gräfes *Arch. f. Ophth.*, Bd. 57 und 58, 1899.
63. Derselbe: Über Pigmentierung und Wucherung der Netzhautneuroglia. v. Gräfes *Arch. f. Ophth.*, Bd. 60, 1905.
64. Kühne, W. und Lea, Sh.: Über die Absonderung des Pankreas. *Verh. d. naturh.-med. Ver. Heidelberg* 1876.
65. Laguesse, E.: Corpuscules paranucléaires (parasomes), filaments basaux et zymogène dans les cellules sécrétantes. *Cinquant. Soc. Biol. Paris* 1899.
66. Léger, L.: La reproduction sexuée chez les Stylorhynchus. *Arch. f. Protistenkunde*, 1904.
67. Lubosch, W.: Über die Nukleolarsubstanz des reifenden Tritoneies etc., *Habilitationsschrift. Jena* 1902.
68. Lukjanow: Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zelle. Leipzig 1891.
69. Marengi, S.: Alcune particolarità di struttura e di innervazione della cute dell' *Ammocoetes branchialis*. *Zeitschr. wiss. Zool.*, 1903.
70. Mathews, A. M.: The changes in structure of the pancreas cell. *Journ. Morphol.*, Bd. 15, Suppl., 1899.
71. Mertsching, A.: Beiträge zur Histologie des Haares und Haarbalges. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. 31, S. 32—53, 1888.
72. Derselbe: Histologische Studien über Keratohyalin und Pigment. *Virchows Arch.*, Bd. 116, 1889.

73. Meirowsky, E.: Die Entstehung des Oberhautpigmentes in der Oberhaut selbst. 1. Beitrag zur Pigmentfrage. Monatshefte f. prakt. Dermat., Bd. 42, 1906.
74. Derselbe: Die Entstehung des Oberhautpigmentes aus der Substanz der Kernkörperchen. 2. Beitrag zur Pigmentfrage. Monatshefte f. prakt. Dermat., Bd. 43, 1906.
75. Derselbe: Besitzt das atrophische Narbenepithel des Weissen die Fähigkeit zur Pigmentbildung? 3. Beitrag zur Pigmentfrage. Monatshefte f. prakt. Dermat., Bd. 43, 1906.
76. Derselbe: Über den Ursprung des melanotischen Pigments der Haut und des Auges. Klinkhardt 1910.
77. Derselbe: Kritisches zur Melaningenese. Virchows Arch., Bd. 199, H. 3, S. 561, 1910.
78. Meves, F.: Über den von La Valette St. George entdeckten Nebenkern (Mitochondrienkörper) der Samenzellen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 56, S. 553—605, 1900.
79. Derselbe: Struktur und Histogenese der Spermien. In: Merkel-Bonnet. Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte, Bd. XI, S. 437—516, 1901 (1902).
80. Montgomery, Thomas H.: Comparative cytological studies with especial regard to the morphology of the nucleolus. Journ. of morphology, Vol. 15, 1898.
81. Negri: Di una fine particolarità di struttura delle cellule di alcune ghiandole dei mammiferi. Bull. Soc. med. chir. Pavia 1899.
82. Neumann, E.: Beiträge zur Kenntnis des pathologischen Pigmentes. Virchows Arch., Bd. 3, 1888.
83. Neuberg, C.: Zur chemischen Kenntnis der Melanome. Virchows Arch., Bd. 192, H. 3, 1908.
84. Nussbaum, M.: Über den Bau und die Tätigkeit der Drüsen. 3. Mitt., Arch. f. mikr. Anat., Bd. 13, 15, 16, 1877—1879.
85. Derselbe: Über die Teilbarkeit der lebendigen Materie. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 26, 1885.
86. Derselbe: Entwicklungsgeschichte des menschlichen Auges. Gräfe-Sämisch, Handb. d. ges. Augenheilk., 2. Auflage, 1899.
87. Ogata, M.: Die Veränderung der Pankreaszellen bei der Secretion. Arch. Anat. Physiol., 1883.
88. Pappenheim, A.: Bemerkungen zur Kenntnis und Bedeutung der basophilen Punktierung (Körnclung) der roten Blutkörperchen. Folia Hämat., 5. Bd., Nr. 6, 1908.
89. Pensa: Supra una fine particolarità di struttura di alcune cellule delle capsule soprarrenali. Bull. Soc. med. chir. Pavia 1899.
90. Pianese, G.: Beitrag zur Histologie und Aetiologie des Carcinoms. Histologische und experimentelle Untersuchungen. Erstes Supplementheft der Beiträge zur pathol. Anat. und zur allgem. Pathol., herausgeg. von Prof. Dr. E. Ziegler. G. Fischer, Jena 1896.
91. Platner, G.: Über die Entstehung des Nebenkerns und seine Beziehung zur Kernteilung. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 26, S. 343—369, 1886.

92. Platner, G.: Beiträge zur Kenntnis der Zelle und ihrer Teilungserscheinungen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 33, S. 125—152 und S. 180 bis 215, 1889.
93. v. Prowazek, S.: Die Entwicklung von Herpetomonas. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte, Bd. 31, 1904.
94. Rabl, C.: Über den Bau und die Entwicklung der Linse. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 63, 65 und 67. Leipzig 1900.
95. Derselbe: Über „Organbildende Substanzen“ und ihre Bedeutung für die Vererbung. (Antrittsvorlesung in Leipzig.) Leipzig 1906.
96. Reichenow, E.: Die Rückbildungserscheinungen am Anurendarm während der Metamorphose und ihre Bedeutung für die Zellforschung. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 72, S. 671—718, 1908.
97. Reinke, F.: Zellstudien. C. Über Pigment, seine Entstehung und Bedeutung. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 43, S. 377—422, 1894.
98. Remak, R.: Untersuchungen über die Entwicklung der Wirbeltiere. Berlin 1855.
99. Rössle, R.: Der Pigmentierungsvorgang im Melanosarkom. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 2, S. 291, 1904.
100. Rohde, E.: Untersuchungen über den Bau der Zelle I und III. Zeitschr. f. wiss. Zool., 1903, 1904.
101. Schaudinn, F.: Untersuchungen über die Fortpflanzung einiger Rhizopoden. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt, 1903.
102. Derselbe: Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochaete. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt, 1904.
103. Scherl: Einige Untersuchungen über das Pigment des Auges. v. Gräfes Arch. f. Ophth., Bd. 39, 1893.
104. Schmidt, M. B.: Über die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente und deren Stellung zu sog. Haemosiderinen. Virchows Arch., Bd. 115, 1889.
105. Derselbe: Hämorrhagie und Pigmentbildung. Ergebnisse der allgem. Pathologie von Lubarsch-Ostertag, Abt. 2. 1895 und 3. Jahrg., 1896.
106. Derselbe: Über das Hämosiderin und Melanin. Virchows Arch., Bd. 163, 1900.
107. Seefelder, R.: Beiträge zur Histogenese und Histologie der Netzhaut, des Pigmentepithels und der Sehnerven. (Nach Untersuchungen am Menschen.) v. Gräfes Arch. f. Ophth., Bd. 73, H. 3, 1910.
108. v. Szily, A.: Histiogenetische Untersuchungen. Anatomische Hefte, Bd. 33, H. 2, S. 227—314, 1907.
109. Derselbe: Über das Entstehen eines fibrillären Stützgewebes im Embryo und dessen Verhältnis zur Glaskörperfrage. Anatomische Hefte, Bd. 35, H. 3, S. 651—757, 1908.
110. Veratti, E.: Ricerche sulla fine struttura della fibra muscolare striata. Mem. Ist. Lombard., 1902.
111. Verworn, M.: Biologische Protistenstudien. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 46, 1888.
112. Wagner, K.: Die Herkunft des Eipigmentes der Amphibien. Zool. Anz., Bd. 35, Nr. 17, 1910.

113. Wieting und Hamdi: Über die physiologische und pathologische Melaninpigmentierung und den epithelialen Ursprung der Melanoblastome. Ein primäres Melanoblastom der Gallenblase. Zieglers Beiträge zur pathol. Anat. und zur allgem. Pathol., Bd. 42, S. 23—84, 1907.
114. Wolfrum, M.: Der Naevus der Bindehaut des Augapfels und der Aderhaut und seine Beziehungen zu den melanotischen Tumoren. Ein Beitrag zu der Lehre von der Geschwulstentwicklung am Auge. v. Gräfes Arch. f. Ophth., Bd. 71, S. 195—282, 1909.

## VI. Erklärung der Abbildungen auf Taf. IV—VII.

Alle Figuren sind bei Zeiss' Apochr. 2 mm, Comp.-Okular Nr. 18, die Umrisse mit dem Abbé'schen Zeichenapparat entworfen. Wo keine andere Angabe steht, ist als Fixation Zenker'sche Lösung benützt worden. Die reproduzierten Präparate sind durchweg mit Delafield'schem Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

### Tafel IV.

Fig. 1—8. Teile eines Querschnittes durch das Pigmentblatt des Hühnchens. 4.—5. Tag der Bebrütung.

- Fig. 1. Junger Chromatinfortsatz am Zellkern. Pigmenteinschlüsse im basalen Zellteil.
- Fig. 2. Junger Chromatinfortsatz am Zellkern. Pigmenteinschlüsse in der Nähe der basalen Zellperipherie.
- Fig. 3. Wachsender Chromatinfortsatz in der Gegend des Nukleolus entspringend.
- Fig. 4. Beginnende Ablösung der Chromatinfortsätze am Zellkern. Im Cytoplasma sind alle Stadien vom pigmentfreien Chromatinstäbchen bis zu den dunklen Pigmenteinschlüssen nebeneinander zu sehen.
- Fig. 5. Kräftige Chromatinfortsätze am Zellkern. Der eine beginnt sich noch im Zusammenhange mit dem Zellkern zu pigmentieren.
- Fig. 6. Mächtige Chromatinfortsätze am Kern, die sich zum Teil noch im Zusammenhange mit dem Chromatingerüst des Zellkerns pigmentieren.
- Fig. 7. Chromatinfortsätze am Zellkern.
- Fig. 8. Drei von den abgebildeten Zellkernen tragen Chromatinfortsätze. Daneben im Cytoplasma zahlreiche abgestossene pigmentfreie Stäbchen. Übergänge von diesen bis zu den Melaninstäbchen sind reichlich vorhanden.

Fig. 9—14. Mitosenbilder aus dem Pigmentblatt des Hühnchens. 4. Tag der Bebrütung.

- Fig. 9. Frühes Prodrömalstadium. Etwas dichteres Chromatinnetz. Nukleolus noch da. Vier Chromatinfortsätze von verschiedener Dicke.
- Fig. 10. Zwei Kerne am Anfang der Prophase. Beginnende Chromosomenbildung. Zahlreiche Fortsätze. Einer bereits losgelöst.

- Fig. 11. Prophase. Kernmembran noch erhalten. Zahlreiche losgelöste Chromatinpartikelchen im Cytoplasma.
- Fig. 12. Knäuelbildung. Einzelne Chromatinschleifen gewaltig verlängert. Das verdickte Ende im Begriffe sich loszulösen.
- Fig. 13. Knäuelbildung. Ausschwärmen von Chromatinteilen mit beginnender Pigmentierung.
- Fig. 14. Äquatorialplatte. Zahlreiche unpigmentierte und pigmentierte Zeileinschlüsse.

Fig. 15—17. Teile eines Querschnittes durch das Pigmentblatt des 11 Tage alten Kaninchenembryo.

- Fig. 15. Sechs normale Zellkerne. Dazwischen verschiedene Kerne in Pigmentumwandlung. Freie unpigmentierte und pigmentierte Chromatinschollen.
- Fig. 16. Kerne in Pigmentumwandlung. Die Kernmembran ist noch erhalten, der Chromatinbestand in Schollen gruppiert. Die Pigmentierung beginnt stellenweise noch innerhalb der Kernmembran.
- Fig. 17. Intensiv gefärbte Chromatinschollen in Cytoplasma. Kernderivate.

#### Tafel V.

Fig. 18—28. Teile eines Querschnittes durch das Pigmentblatt des 12 Tage alten Kaninchenembryo.

- Fig. 18. Kerne in vorgeschrittenen Phasen der Pigmentumwandlung.
- Fig. 19. Kerne in Pigmentumwandlung. Ausschwärmende Chromatinschollen. Beziehungen zur Mitose.
- Fig. 20. Kerne in Pigmentumwandlung. Dadurch bedingte Lücke im Cytoplasma.
- Fig. 21. Kern in Pigmentumwandlung. Erstes Stadium: unpigmentierte Chromatinschollen.
- Fig. 22. Kern in Pigmentumwandlung. Zweites Stadium: Ausschwärmen und beginnende Pigmentierung.
- Fig. 23. Nukleolenaustritt I.
- Fig. 24. Nukleolenaustritt II.
- Fig. 25. Nukleolenaustritt III.
- Fig. 26. Prodromalstadien der Mitose in Beziehung zur Pigmentbildung.
- Fig. 27. Chromatinaustritt aus dem Kern in der Prophase der Teilung.
- Fig. 28. Die aufeinanderfolgenden Teilungsstadien der pigmentierten Zeileinschlüsse.

Fig. 29—37. Mitosenbilder aus der Mittelhirnwandung des 12 Tage alten Kaninchenembryo.

- Fig. 29. Prophase I. Bildung von Nukleinspindeln.
- Fig. 30. Prophase II. Austritt von Chromatinspindeln.
- Fig. 31. Knäuelbildung I. Die Kernmembran ist verschwunden. Austritt von geformten Chromatinteilen ins Cytoplasma.
- Fig. 32. Knäuelbildung II. Versprengte Chromatinteile.



- Fig. 33. Übergang zur sog. Äquatorialplatte. Zahlreiche Chromatinbrocken im Cytoplasma, die zum Teil ihre Färbbarkeit einbüßen.
- Fig. 34. Äquatorialanordnung mit beginnendem Auseinanderweichen der Tochtersegmente.
- Fig. 35. Die Tochtersegmente haben die beiden gegenüberliegenden Pole erreicht. Zahlreiche Kernderivate befinden sich verstreut im Cytoplasma, die sich mit Chromatinfarbstoffen nur mehr schwach färben.
- Fig. 36. Telophase der Teilung. Zahlreiche zum Teil vakuolig aufgetriebene Zelleinschlüsse, die vom Kern abstammen.
- Fig. 37. Teilung des Zellkörpers. Die Tochterchromosomen schliessen sich zu den neuen Kernen zusammen. Zahlreiche mit Eosin gefärbte Einschlüsse, die vom Mutterkern herkommen.

Fig. 38. Chromatinverschleuderung im Verlaufe der Mitose in Chorioidealsarkomen.

- Fig. 38. Prodromalstadium. Grosser bläschenförmiger Kern. Nukleintröpfchen in der Kernperipherie. Zahlreiche Chromatinschollen im pigmentfreien Cytoplasma zum Teil gerade in Austritt begriffen.

#### Tafel VI.

Fig. 39—46. Chromatinverschleuderung im Verlaufe der Mitose in Chorioidealsarkomen. (Fortsetzung.)

- Fig. 39. Prophase. Kernmembran und Nukleolus verschwunden. Lebhaftes Ausschwärmen von Kernbestandteilen ins Cytoplasma.
- Fig. 40. Anaphase. Äquatorialplatte. Vergrösserung und Zusammenfliessen der Kernderivate im Cytoplasma.
- Fig. 41. Metaphase der Teilung I. Beginnende Wanderung der Tochterchromosome zum Pol. Zahlreiche Schollen im Cytoplasma.
- Fig. 42. Metaphase der Teilung II. Die Polwanderung ist weiter vorgeschritten. Anwachsen der ausgestossenen Kernteile deutlich.
- Fig. 43. Metaphase der Teilung III. Beginnende Pigmentierung der versprengten Kernderivate im Cytoplasma.
- Fig. 44. Telophase I. Zunehmende Pigmentierung.
- Fig. 45. Telophase II. Teilung des Zellkörpers.
- Fig. 46. Tochterzelle mit ruhendem Kern und Pigmentschollen im Cytoplasma.

Fig. 47—53. Zellbilder aus einem pigmentierten Chorioidealsarkom.

- Fig. 47. Chromatinaustritt aus dem ruhenden Kern.
- Fig. 48. Das im Cytoplasma angehäuften Chromatin verliert seine Affinität zu den Kernfarbstoffen.
- Fig. 49. Das ausgestossene Chromatin wird in Pigment verwandelt.
- Fig. 50. Öffnung der Kernmembran. Ausströmen des Kerninhalts ins Cytoplasma.
- Fig. 51. Der Kern hat sich seines Inhalts entleert. Bloss die Kernmembran und spärliche Chromatinreste bleiben sichtbar.
- Fig. 52. Pigmentumwandlung der Chromatinreste.
- Fig. 53. Runde Zelle mit grossem Kern und Riesennukleolus.

**Tafel VII.**

Fig. 54—71. Zellbilder aus einem pigmentierten Chorioidealsarkom.

- Fig. 54. Zersplitterung des Nukleolus.
  - Fig. 55. Anwachsen des Kerns, weitere Zersplitterung des Nukleolus.
  - Fig. 56. Bildung von Kernfragmenten in der Zelle mit riesenhaften Dimensionen.
  - Fig. 57. Kernfragmente in verschiedenen Stadien des Zerfalles.
  - Fig. 58. Fortschreitender Kernzerfall.
  - Fig. 59. Erstes Auftreten von Pigment an der Stelle der Kernderivate.
  - Fig. 60. Fortschreitende Pigmentierung der Kernderivate.
  - Fig. 61. Fortschreitende Pigmentierung der Kernderivate. Der Rest vom Zellkern in Mitose.
  - Fig. 62. Pigmentkonglomerat. Der grosse Haufen von Kernderivaten in Pigment verwandelt.
  - Fig. 63. Bildung von Kernknospe.
  - Fig. 64. Abschnürung der Kernknospe.
  - Fig. 65. Pigmentumwandlung der Kernknospe.
  - Fig. 66. Karyorrhesis I.
  - Fig. 67. Karyorrhesis II.
  - Fig. 68. Karyorrhesis in Pigment verwandelt.
  - Fig. 69. Pyknose I.
  - Fig. 70. Pyknose II.
  - Fig. 71. Pyknotischer Kern in Pigment verwandelt.
-

Histologisches und embryologisches Institut der k. u. k. tierärztlichen  
Hochschule in Wien.

## Beiträge zur Kenntnis des Baues und der Funktion der Lamellenkörperchen.

Von

Prof. Siegmund v. Schumacher.

Hierzu Tafel VIII und 4 Textfiguren.

### Einleitung.

Die unmittelbare Veranlassung zu vorliegender Mitteilung gab mir eine Arbeit Michailows (7) über „Die Struktur der Vater-Pacinischen Körperchen und ihre physiologische Bedeutung“, auf die ich erst durch ein Referat im Anatomischen Zentralblatt aufmerksam gemacht wurde. Michailow gelangt auf Grund des Nachweises von reichlichen Kapillaren im Inneren der Vater-Pacinischen Körperchen zu einer ganz ähnlichen Hypothese über die Funktion der Lamellenkörperchen, wie ich sie vor einiger Zeit ausgesprochen habe (12). Meine diesbezüglichen Auseinandersetzungen scheinen Michailow entgangen zu sein, was begreiflich erscheint, da die Überschrift der betreffenden Arbeit nicht vermuten liess, dass der Inhalt sich mit den Lamellenkörperchen beschäftigt. Daher möchte ich hier nochmals zu dieser Frage Stellung nehmen, um so mehr, als ich durch inzwischen angestellte Untersuchungen imstande bin, meine Hypothese über die Funktion der Lamellenkörperchen besser zu begründen, als dies seinerzeit möglich war.

Michailow gibt zunächst eine historische Übersicht über die Entwicklung der Lehre vom Aufbau der typischen Vater-Pacinischen Körperchen, namentlich auch von der Art der Nervenendigungen im Innenkolben. Nach der Ansicht Michailows gehören die im Innenkolben zu findenden Kerne Wanderzellen an und der Innenkolben selbst stellt (ähnlich wie die interkapsulären Zwischenräume) einen mit Blutserum angefüllten Hohlraum dar. Unter dem Einflusse veränderter Bedingungen, namentlich der Einwirkung von Reagentien, gerinnt das Blut-

serum und kann in diesem Zustande Zellstrukturen vortäuschen. Das den Innenkolben erfüllende Blutserum stammt aus den im Innenkolben vorhandenen Blutkapillaren und ebenso dürften aus letzteren die Leukozyten ausgewandert sein. Eingehend befasst sich Michailow mit der Frage der Vaskularisation der Lamellenkörperchen.

Schon seit langem ist es bekannt, dass die Vater-Pacinischen Körperchen ihre eigenen Blutgefässe besitzen.

So finden sich nach Kolliker (5) im Stiele und den benachbarten Teilen der Körperchen, weniger häufig am anderen Ende derselben, wo die Lamellen nicht selten durch einen Längsstrang (Lig. intercapsulare) verbunden sind, einzelne feine Blutgefässverästelungen.

Ausführliche und vollkommen zutreffende Mitteilungen über die Gefässe der Vater-Pacinischen Körperchen machte schon Herbst (3) im Jahre 1848. „An den beiden Seiten der Körperchen liegen zwei Blutgefässe, von denen das eine gross, das andere aber nur etwa  $\frac{1}{3}$  so weit ist; zahlreiche Äste derselben dringen in die Oberfläche und in die peripherischen Kapseln, zu deren besseren Versorgung das grössere Blutgefäss einen Hauptzweig quer über die Mitte des Körperchens sendet. Ferner befindet sich ein ansehnliches arterielles Gefäss, als Begleiter der Nervenfasern, im Stiele. Dasselbe dringt in die Basis des Körperchens, nimmt an allen Windungen der Nervenfasern teil, gibt nach allen Seiten an die Kapselinterstitien Äste, welche durch Zellgewebe in ihrer Lage erhalten werden, sich wie andere Kapillargefässe, nach einem kürzeren oder längeren Laufe schlingenförmig umbiegen und gegen den Stiel zurückkehren. Der Stamm dieses Gefässes ist bis zum Boden der innersten Kapsel sichtbar.“ „Ein anderes Blutgefäss dringt in das peripherische Ende des Körperchens, erstreckt sich in gerader oder schräger Richtung gegen den oberen Teil des innersten Kapselsystems und gibt zahlreiche Äste an die äusseren Kapseln, welche zum Teil mit den vom zentralen Ende hier ihnen entgegenkommenden anastomosieren.“

Nach Michailow beschäftigte sich in letzter Zeit mit der Frage der Gefässversorgung der Vater-Pacinischen Körperchen Kowrygin im Laboratorium Dogiels und gelangte zu dem Schlusse, dass in die Innenkolben der Körperchen Kapillaren eindringen. Auf Grund solcher Präparate Kowrygins schreibt

Dogiel, dass feine Arterienzweige mit den Nerven in jedes Körperchen eintreten und sich in Kapillaren auflösen; letztere dringen in die Zwischenräume zwischen den äusseren und den nach innen zu gelegenen Lamellen ein, ziehen sich hier auf eine ziemlich grosse Entfernung hin, oft sogar bis zur Hälfte der Länge des Körperchens und bilden ein feinschlingiges Netz. Ausserdem dringen eine bis zwei kleine Arterien in das Körperchen von seiten des Poles ein, welcher der Stelle des Nerveneintrittes gegenüberliegt (nicht selten in der Gegend des Lig. interlamellare), und zerfallen hier in Kapillaren, deren Schlingen auf eine kleine Strecke in die Zwischenräume zwischen den Aussenkapseln eindringen. Die beiden Kapillarsysteme können untereinander durch lange Anastomosen verbunden sein. Schliesslich lässt sich bei manchen Körperchen nachweisen, dass ein bis zwei Kapillarschlingen mit den Nervenfasern zusammengehen und diese bis zum Innenkolben begleiten, wobei sie sogar mitunter in den letzteren eindringen, sich jedoch nicht weiter als bis zum Anfangsteil desselben erstrecken.

Michailow gelang es bei der Katze (im Mesenterium, Pankreas und anderen Organen) durch Injektion nachzuweisen, dass in jedes Vater-Pacinische Körperchen in der Gegend der Nerveneintrittsstelle Kapillaren eindringen, sich im Innenkolben verzweigen, verflechten, anastomosieren und so einen komplizierten Knäuel bilden. Dieser Knäuel hat der Form des Innenkolbens entsprechend eine längliche Gestalt und breitet sich hauptsächlich in der Hälfte des Innenkolbens aus, die die Nerveneintrittsstelle trägt. Aber auch in der anderen Hälfte des Körperchens sind Kapillaren vorhanden, die entweder Zweige des beschriebenen Glomerulus darstellen oder vom entgegengesetzten Pole in das Körperchen eindringen; so dass in manchen Körperchen im Bereiche des ganzen Innenkolbens Kapillaren zu finden sind. Michailow konnte aber in keinem Falle, trotz vollkommen gelungener Injektion, das Eindringen von Kapillaren in das Kapselsystem eines Körperchens beobachten.

An der Oberfläche der Lamellenkörperchen gelang Michailow der Nachweis eines feinen elastischen Fasernetzes.

Bezüglich der Funktion der Vater-Pacinischen Körperchen äussert sich Michailow folgendermassen: „Wir haben schon gesehen, dass in dem Innenkolben der Vater-

Pacinischen Körperchen ein Knäuel von Blutkapillaren vorhanden ist. Aus diesen Kapillaren muss unter dem Einflusse ihres Blutdruckes das Blutserum in die benachbarten Gewebe transsudieren. Wir haben gleichfalls gesehen, dass in dem Innenkolben ebenfalls ein kompliziert gebauter Nervenendapparat des Körperchens vorhanden ist. Wenn wir nun annehmen, dass der Blutdruck in den Kapillaren aus irgend einem Grunde sich vergrößert, so können folglich einerseits die Kapillaren sich erweitern, andererseits kann die Filtration des Blutserums aus ihnen in den benachbarten Raum einen intensiveren Charakter annehmen. Unserer Meinung nach muss der eine, sowie auch der andere Umstand unbedingt als Erreger des Nervenendapparates des Vater-Pacinischen Körperchens dienen, wobei, dank der unmittelbaren Berührung zwischen diesem Nervenendapparat und dem Glomerulus der Blutkapillaren, d. h. dank der angepassten Struktur der Körperchen, sogar die minimalsten Schwankungen des Blutdruckes in diesen Kapillaren durch die Vater-Pacinischen Körperchen leicht wahrgenommen und registriert werden können.“ „Das aus dem Glomerulus der Blutkapillaren in den Hohlraum transsudierende und von hier wiederum in die interkapsulären Zwischenräume durchdringende Blutserum ist imstande, das Körperchen so weit auszudehnen, als es die Elastizität des beschriebenen Netzhens gestattet. Dank der Anwesenheit dieses Netzhens geschieht es, dass alle Hohlräume des Körperchens beim variierenden Quantum des das letztere ausfüllenden Blutserums stets durch dieses vollständig ausgefüllt sind.“

Demnach scheint Michailow die Hypothese sehr wahrscheinlich, „dass die typischen Vater-Pacinischen Körperchen solche Nervenendapparate vorstellen, welche Registratoren des Blutdruckes in den Kapillaren (und folglich auch im ganzen Blutgefäßsystem) sind, d. h. als Anfänge des zentripetalen Weges desjenigen Reflexbogens erscheinen, dank welchem die Regulation des Blutdruckes verwirklicht wird.“

Schon vor längerer Zeit glaubte Thoma (14) die von ihm in allen Teilen des Aortensystems gefundenen Vater-Pacinischen Körperchen als Regulationsvorrichtungen des Gefäßtonus ansprechen zu dürfen. Allerdings stellt sich Thoma die Einwirkung des Füllungsgrades der Gefäße auf die Nervenendigungen in den Lamellenkörperchen wesentlich anders vor als Michailow.



Thoma äussert sich diesbezüglich folgendermassen: „Dieselben (erg. Pacinischen Körperchen) liegen in den äussersten Zonen der Adventitia oder unmittelbar nach aussen von dieser. Sie erscheinen demgemäss vorzüglich geeignet, die leisen Vibrationen, die jeder strömenden Bewegung zukommen, zu perzipieren und als Nervenenerregungen auf die Gefässmuskeln überzuleiten.“

Auch Rainer (8) spricht in einer jüngst erschienenen kurzen Mitteilung über besonders modifizierte Vater-Pacinische Körperchen, die retroperitoneal zwischen der Wurzel des Mesocolon transversum und Mesenterium im adventitiellen Gewebe der grossen Venen gelegen sind, den Gedanken aus, dass diese Körperchen zu dem Füllungsgrade der Venen in funktioneller Beziehung stehen.

Nach Van de Velde (15) tritt in den basalen Pol der Vater-Pacinischen Körperchen meistens eine kleine Arterie ein, welche sich in interkapsuläre Kapillaren teilt. Aus dem Bau und der Lage der Körperchen ist zu entnehmen, dass diese besonders für Druck empfindlich sind. „Auch ihre Lage im Pankreas lässt hierauf schliessen: Wenn dieses seine Wirkung entfaltet, erweitern sich die Blutgefässe des Organs und üben schon hierdurch einen Druck auf die in dieser Drüse gelegenen Körperchen aus. Dieser Druck ist jedoch nicht nur extrakapsulär vorhanden: er wird auch interkapsulär gerade durch die früher genannten in die Körperchen eintretenden Kapillaren hervorgerufen, sei es, dass die Nervenendigung gedrückt wird durch die Ausdehnung von den Kapillaren allein, sei es, dass eine Vermehrung der interkapsulären Flüssigkeit durch grössere Blutzufuhr entsteht und diese einen grösseren Druck zustande bringt. In beiden Fällen kann dann ein Reflex auf andere Digestionsorgane vom Pankreas aus ausgelöst werden.“

Aus diesen Angaben geht hervor, dass in letzter Zeit sich die Auffassung über die Funktion der Vater-Pacinischen Körperchen, wenigstens bei einigen Autoren, insofern geändert hat, als die Körperchen nicht mehr im gewöhnlichen Sinne des Wortes als Drucksinnesorgane aufgefasst werden, sondern ihnen bei der Regulierung des Blutdruckes eine wichtige Rolle zugeschrieben wird. In diesem Sinne habe ich mich schon vor dem Erscheinen der zitierten Arbeiten von Michailow, Rainer und Van de Velde ausgesprochen.

Ich machte seinerzeit auf das Vorkommen von kleinen Lamellenkörperchen in der Nähe des von mir als arterio-venöse Anastomose (resp. als eine Gruppe von solchen) erkannten Glomus coccygeum des Menschen<sup>1)</sup> und in der (allerdings nicht unmittelbaren) Nachbarschaft der dem Glomus coccygeum bei Säugetieren entsprechenden Glomeruli caudales aufmerksam. Gewöhnlich liegen diese in kleineren oder grösseren Gruppen beisammen und speziell beim Menschen kommen in der Gegend des Glomus coccygeum kleine Lamellenkörperchen vor, die oft in grosser Anzahl eng aneinanderliegend von einer dichten fibrösen gemeinsamen Kapsel umgeben sind. Diese Lagebeziehung der Lamellenkörperchen zu den arterio-venösen Anastomosen liess an eine funktionelle Beziehung zwischen ersteren und letzteren denken, namentlich nachdem in der Nähe der arterio-venösen Anastomosen an den Endphalangen der Fledermäuse ebenfalls das Vorkommen von Gruppen Vater-Pacinischer Körperchen nachgewiesen worden war. Diesbezüglich hatte schon Grosser (1) vor mir den Gedanken eines funktionellen Zusammenhanges zwischen Lamellenkörperchen und Anastomosen ausgesprochen, indem er glaubt, dass erstere als eine Art Indikator für den Füllungsgrad der Anastomose funktionieren könnten.

Ich schrieb seinerzeit über die mutmassliche Funktion der in der Nähe von arterio-venösen Anastomosen gelegenen Lamellenkörperchen folgendermassen: „Mir scheint die Annahme ebenfalls plausibel, dass diese Nervenendkörperchen funktionell mit den Anastomosen in Beziehung stehen. Es wäre dieser Zusammenhang vielleicht in der Art denkbar, dass die Lamellenkörperchen eine Art von Feuchtigkeitsregulatoren darstellen. Es dürfte zugunsten dieser Anschauung auch der Bau der Lamellenkörperchen sprechen. Die Hülle besteht bekanntlich aus einer grossen Anzahl von ineinander geschachtelten Kapseln, die Bindegewebsfasern und Flüssigkeit enthalten. Würde nun aus irgend einem Grunde der Druck im Kapillargebiete steigen, so wäre die nächste Folge eine stärkere Transsudation von Flüssigkeit aus den Kapillaren, eine stärkere Durchfeuchtung des Gewebes. Liegen im Bereiche der stärker durchfeuchteten Stelle Lamellenkörperchen, so würden ihre Kapseln Flüssigkeit aufnehmen, stärker verquellen und dadurch

<sup>1)</sup> Beim Menschen hatten in der Gegend des Glomus coccygeum schon vor mir Luschka, Walker und Stoerk Lamellenkörperchen gesehen.

einen Druck auf den Innenkolben resp. auf den Achsenzylinder ausüben. Dieser Nervenreiz könnte auf die Vasomotoren übertragen werden und diese würden die Anastomosen erweitern, so dass die Nebenschliessung zwischen Arterie und Vene hergestellt wird und der Druck im entsprechenden Kapillargebiet sinkt. Aber auch dort, wo keine Anastomosen vorhanden sind, wäre an die Möglichkeit einer ähnlichen Funktion der Lamellenkörperchen zu denken, an eine Quellung bei stärkerer Durchfeuchtung und an eine reflektorische Beeinflussung der Gefässweite in der Art, dass der Blutdruck sinkt. Mir scheint diese Hypothese der Funktion der Lamellenkörperchen eher annehmbar zu sein, als ihre ihnen gewöhnlich zugeschriebene Bestimmung, dem Drucksinne zu dienen. In gewissem Sinne würden sie ja auch nach meiner Hypothese als Druckkörperchen wirken, indem auch ich mir vorstelle, dass die Nervenendigungen in den Körperchen durch Druck erregt werden, nämlich durch den Druck, den die Lamellen infolge ihrer grösseren Flüssigkeitsaufnahme, infolge ihrer Verquellung ausüben. Namentlich scheint diese Auffassung durch die für gewöhnliche Drucksinnesorgane schwer verständliche Lokalisation der Vater-Pacinschen Körperchen gestützt.“

Aus dem Vergleiche der oben ausführlich wiedergegebenen Ansicht Michailows und meinen seinerzeit gemachten Ausführungen ergibt sich ohne weiteres die Übereinstimmung in unserer Auffassung von der Funktion der Lamellenkörperchen. Der einzige nennenswerte Unterschied besteht darin, dass Michailow annimmt, dass eine Flüssigkeitstranssudation aus den im Innenkolben selbst gelegenen Kapillaren stattfindet und eventuell die Erweiterung der Kapillaren direkt auf die Nervenendigungen im Innenkolben einwirken kann, während ich mir vorstellte, dass die Gewebsflüssigkeit von aussen her in die Körperchen eindringt und sie zur Aufquellung bringt. Ich hatte seinerzeit das Vorkommen von Blutgefässen in den Lamellenkörperchen nicht beachtet, möchte aber erwähnen, dass nach dem Nachweis eines Kapillarknäuels im Inneren des Körperchens der Gedanke Michailows auch mir naheliegend erscheint, dass nämlich bei steigendem Blutdruck in den Kapillaren zunächst Flüssigkeit in die Lamellenräume transsudiert und so einen Druck auf die Nervenendigungen ausübt. Unterstützend dürfte dabei der in der Umgebung der Körperchen herrschende Flüssigkeits-

druck insofern wirken, als bei grösserem Aussendruck eine Diffusion von Flüssigkeit aus dem Körperchen in das umgebende Gewebe verhindert wird oder bei geringer Flüssigkeitsmenge in den äusseren Lamellenräumen von aussen her in diese Flüssigkeit diffundiert. Schliesslich dürfte auch noch die ausserordentlich innige Anlagerung der Körperchen an grössere Gefässe (Arterien, Venen und Lymphgefässe), wie sie ausnahmslos im Mesenterium der Katze zu finden ist, funktionell von Bedeutung sein. Diese Lagerung ist derart, dass bei einer Erweiterung der Gefässe ein direkter Druck auf die Körperchen ausgeübt werden muss.

### **Die Lamellen und der „Innenkolben“ der Vater-Pacinischen Körperchen.**

Nach Key und Retzius (4) erscheinen die Kapsellinien der Vater-Pacinischen Körperchen oft nur einfach; nach Behandlung mit Osmiumsäure sieht man sie indessen sich der Länge nach in zwei spalten. Die Kerne liegen im Innern der durch die Spaltung entstandenen Räume, an der Oberfläche der Wandhäutchen, die den Spaltraum begrenzen. „Diesen Strukturverhältnissen zufolge mag man nicht, wie von den Verfassern bisher geschehen ist, als Kapseln die oben erwähnten Kapsellinien betrachten; eine Kapsel ist nach unserer Auffassung der die albuminhaltige Flüssigkeit und die feinen Fibrillen enthaltende Raum mit seinen beiderseits begrenzenden, mit Zellenhäutchen bekleideten Wänden, welche, wenn ihrer zwei der angrenzenden Kapseln dicht beisammen liegen, im optischen Querschnitt als einfache Linien erscheinen können. Den die Flüssigkeit und die Fibrillen enthaltenden Raum selbst kann man einen Kapselraum oder Intrakapsularraum (den Interkapsularraum anderer Verfasser) nennen, wogegen die Räume zwischen den Kapseln Spaltenräume genannt werden können.“

Diese Schilderung scheint mir nach meinen Untersuchungen vollkommen zutreffend zu sein. Häufig sieht man, wie sich Kapsellinien stellenweise spalten (Fig. 1 und 2, Taf. VIII) und erkennt dann, dass die Kerne in den so entstehenden Spaltenräumen liegen. Im übrigen ist färberisch in den Spaltenräumen kein Inhalt nachzuweisen, während in den Kapselräumen (Intrakapsularräumen) die Flüssigkeit je nach ihrem Eiweissgehalt eine schwächere oder intensivere Färbung annimmt. Des besseren Verständnisses halber sei auf das Schema Textfig. 1 verwiesen.

Wir haben uns demnach die Kapseln (Lamellen) als mit Flüssigkeit gefüllte Hohlkapseln (Hohllamellen) vorzustellen, deren Wände von einem Bindegewebshäutchen und diesem oberflächlich aufgelagerten ganz flachen Zellen gebildet werden. Es ist wohl anzunehmen, dass intra vitam die Wandungen zweier benachbarter Lamellen so dicht aneinander liegen, dass zwischen ihnen kein Spaltraum vorhanden ist. Letzterer kann aber infolge der Einwirkung verschiedener Agentien postmortal auftreten, indem sich die Wandungen zweier benachbarter Kapseln von einander abheben, ein Zeichen, dass diese untereinander keinerlei Verbindung eingehen, während die bindegewebigen Wandungen ein und derselben Kapsel untereinander durch verschieden stark ausgebildete Fibrillen oder Fibrillenbündel verbunden sind. Die Kapsellinien sind demnach als Doppellinien aufzufassen, erscheinen aber bei dichter Aneinanderlagerung einfach. Die Kapseln hätte man sich etwa in der Weise entstanden zu denken, dass sie zunächst als kompakte Bindegewebshäutchen, deren Oberflächen mit endothelartigen Zellen bekleidet sind, auftreten. Im Innern dieser Bindegewebshäutchen sammelt sich weiterhin Flüssigkeit an, so dass hierdurch die Randpartien der Häutchen mit den aufliegenden Zellen auseinandergedrängt werden und zwischen den beiden Randteilen der Lamellenraum entsteht. Als Zeichen des ursprünglichen Zusammenhanges der beiden nunmehr durch die Flüssigkeit auseinandergedrängten Randteile sieht man noch einzelne Fibrillen oder Fibrillenbündel, welche die beiden Wandungen einer Lamelle untereinander verbinden.

Wie schon erwähnt, konnte Michailow an der Oberfläche der Vater-Pacinischen Körperchen der Katze ein feines elastisches Netz nachweisen. Ein Körperchen würde sich nach Michailow so weit ausdehnen können, als es die Elastizität dieses Netzchens gestattet. Infolge der Anwesenheit desselben sollen alle Hohlräume des Körperchens beim variierenden Quantum des das letztere ausfüllenden Blutserums stets durch dieses vollständig ausgefüllt sein.

Elastische Fasern in den Lamellen sind schon von Henle und Kölliker (2) gesehen worden. Sie erwähnen diesbezüglich, dass man bei Betrachtung von Kapselfragmenten bei stärkerer Vergrößerung ausser den Elementen des Bindegewebes häufig die blassen, geraden, stellenweise verästelten und in Essigsäure



unlöslichen Fasern erkennen kann, welche in der Lamina fusca, Zonula Zinnii und an anderen Stellen vorkommen.

Nach Key und Retzius (4) sieht man oft, sowohl am Gipfel der Körperchen als auch am Stiel, besonders am Anfange des Innenkolbens, ringförmige Einschnürungen von circulären elastischen Fasern herrührend, welche in den Kapselhäutchen verlaufen. Diese Ringe sind vorzugsweise zu sehen, wenn die Kapseln eine Schwellung erlitten hatten.

Das von Michailow an der Oberfläche der Lamellenkörperchen, d. h. in der Aussenwand der äussersten Lamelle gelegene elastische Netz lässt sich leicht nachweisen, sowohl an isolierten Körperchen durch die Einwirkung von Essigsäure, Kalilauge oder mit irgend einem Färbemittel für elastische Fasern, als auch an Schnitten. Besonders eignen sich hierzu nicht zu dünne, mit Resorcin-Fuchsin gefärbte Längsschnitte, die durch die Peripherie des Körperchens gehen, so dass ein Teil der Lamellen mehr oder weniger schräg getroffen ist. Am reinen Querschnitt durch die Lamellen sind die elastischen Fasern des Netzes allerdings auch in Form von feinsten Punkten zu sehen, aber bei der Feinheit der einzelnen Fasern immerhin schwieriger nachzuweisen, als wenn die Lamellen mehr tangential getroffen sind. Bei günstiger Schnitttrichtung lässt sich, ebenso wie am isolierten Körperchen, nachweisen, dass ein elastisches Fasernetz nicht nur in der Aussenwand der oberflächlichsten Lamelle vorhanden ist, sondern auch in der Innenwand derselben und weiterhin noch in den Wänden von zwei bis drei nach innen folgenden Lamellen; allerdings werden die elastischen Fasernetze von der Oberfläche gegen das Innere hin immer feiner und mit Resorcin-Fuchsin schwächer färbbar. Die elastischen Fasern verlaufen gestreckt, zeigen eine etwas verschiedene Dicke, sind im allgemeinen aber als fein zu bezeichnen und zeigen keine bestimmte Richtung.

Was den „Innenkolben“ betrifft, so will ich hier nicht alle verschiedenen Angaben, die diesbezüglich gemacht wurden, wiederholen, sondern nur die wichtigsten Anschauungen über den Bau desselben herausgreifen. Eingehende Literaturangaben finden sich bei Key und Retzius (4) und bei Merkel (6).

In letzter Zeit wird mit Recht ziemlich allgemein angenommen, dass im Innenkolben der Lamellenkörperchen keine „sekundären Sinneszellen“ vorkommen.



Nach Kölliker (5) ist der Innenkolben ein heller, feinkörniger und mit zarten Kernen (Zellen?) versehener weicher Strang, der als eine Art einfacher Bindesubstanz aufzufassen ist, um so mehr, als er wenigstens in seinen äusseren Teilen wie aus zarten, dicht beisammen liegenden Kapseln zu bestehen scheint.

Rauber (9) bemerkt bezüglich des Innenkolbens folgendes: „Ich selbst sah im Innenkolben einer grösseren Zahl von Vaterschen Körpern des Menschen, der Katze und des Kaninchens sowohl Kerne als Längsstreifen. Die Kerne sind sehr deutlich beim Kaninchen. In manchen Fällen lassen sich von diesen ausgehend Streifenfortsätze erkennen. Die Längsstreifen waren bei allen drei Arten in einzelnen Fällen und wenn die Kerne sich nur spärlich vorhanden zeigten, sehr ausgeprägt und konnten deren fünf bis neun jederseits gezählt werden. In einer anderen Reihe von Körpern war der Innenkolben infolge der allmählichen Abnahme der Dicke der Kapseln von dem inneren Kapselsystem nicht scharf abgegrenzt und konnte man zwischen zwei, drei und vier Streifen wählen, welche den Anfang des Innenkolbens darstellen sollten.“

Nach Key und Retzius zeigt der Innenkolben hier und da eine Längsstreifung mit längsgehenden kleinen Spalten, wie auch eine konzentrische Anordnung, aber keine weitere Fibrillierung, sondern ist schwach körnig.

Im Lehrbuche der Histologie von Stöhr (13) wird der Innenkolben als eine feinkörnige Masse beschrieben, welche konzentrische Schichtung zeigt und an der Peripherie spärliche Kerne aufweist.

Wie schon einleitend bemerkt, hält Michailow in Übereinstimmung mit einigen anderen Autoren den Innenkolben für einen mit Blutserum angefüllten Hohlraum und die in diesem vorkommenden Kerne für Kerne von Wanderzellen, welche aus den Kapillaren im Innern des Körperchens ausgewandert sein dürften.

Eingehender muss ich mich mit den Angaben Merckels über den Bau des Innenkolbens befassen, da sie den von mir erhobenen Befunden sehr nahe kommen, ja in den Hauptpunkten mit diesen vollkommen übereinstimmen. Merkel bezeichnet den Innenkolben der Autoren seiner Struktur nach als „inneres Lamellensystem“. In dem inneren Lamellensystem der

Vaterschen Körperchen der Vögel sieht man am Querschnitt an den beiden Schmalseiten der bandartigen Nervenfasern die zu zwei Reihen angeordneten Kerne und erkennt, wie aus dem sie umgebenden sehr spärlichen Protoplasma die Lamellen hervorgehen. „Man hat also Halbrinnen vor sich, welche durch die beiden Zellenreihen zusammengehalten werden. Kennt man diesen Bau, dann erklärt sich auch die Längsstreifung ganz einfach als der optische Durchschnitt der übereinander liegenden Lamellen.“ Auch bei den Krauseschen Endkolben der Säugetiere ist der „Innenkolben“ nach Merkel nichts anderes, als ein System von übereinander gelagerten Lamellen und es tritt die Längsstreifung meist weit schärfer hervor als bei den Vaterschen Körperchen der Vögel. Querschnitte zeigen die einzelnen Lamellen sehr deutlich. Letztere bilden auch hier keine Röhren mit ringförmigem Durchschnitt, obgleich dickere und schief ausgefallene Schnitte oft genug solche vortäuschen. „Von den Schmalseiten der Terminalfaser geht auf feinen Querschnitten ein streifenförmiger Kontur aus, an welchen die Lamellen herantreten. Man kann ihn nach seinem Aussehen am besten mit dem Namen ‚Raphe‘ bezeichnen.“ Die Vaterschen Körperchen der Säugetiere zeigen genau das innere Lamellensystem wie die bisher beschriebenen Körperchen. „Betrachtet man feine Querschnitte sorgfältig gehärteter Körperchen, dann fällt auf den ersten Blick die lamellöse Schichtung und die von beiden Seiten der Terminalfaser ausgehende Raphe auf. Auch erkennt man stets in den äusseren Lamellen Kerne, welche nach der Spezies in grösserer oder geringerer Menge vorhanden sind.“ Soweit die Darstellung Merckels über den „Innenkolben“.

An Querschnitten durch Lamellenkörperchen aus dem Mesenterium der Katze, worauf sich meine Untersuchungen zunächst beziehen, konnte ich in Übereinstimmung mit Merkel nachweisen, dass die Lamellen bis an den zentralen Achsenzylinder heranreichen, so dass zwischen letzterem und den innersten Lamellen kein Spaltraum übrig bleibt, der etwa als Innenkolben gedeutet werden könnte. Die innersten sechs bis zwölf unmittelbar dem zentralen Achsenzylinder aufgelagerten schmalen Lamellen zeigen aber gegenüber den weiter peripher folgenden einen auffallenden Unterschied (siehe das Schema Textfig. 1 und Fig. 1 und 2, Taf. VIII). Sie erscheinen am Querschnitt nämlich nicht

als geschlossene Reife, wie dies schon Merkel richtig erkannt hat, sondern sichelförmig, also als Halbreife, deren etwas zugespitzte Enden nicht in die der Halbreife der anderen Seite

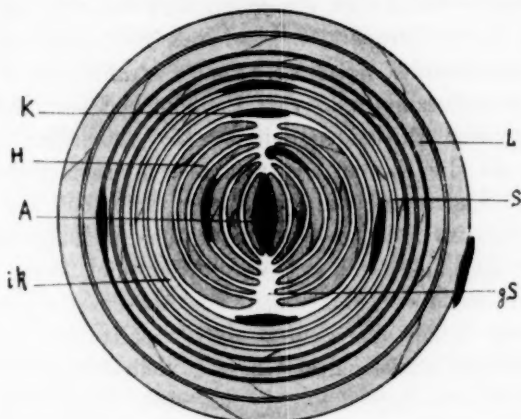


Fig. 1.

Schema des Innenteiles eines Lamellenkörperchens im Querschnitt. Der abgeflachte Achsenzylinder A wird von sechs Halblamellenpaaren H umfasst, welche in ihrer Gesamtheit den Innenkolben bilden. Die Kanten der Halblamellen schliessen im Vereine mit der innersten kontinuierlichen Lamelle ik den gemeinsamen Spaltraum gS ab. K = Kern im gemeinsamen Spaltraum, L = Lamellenraum, S = Spaltraum zwischen zwei Lamellen.

übergehen, sondern sie höchstens berühren, meistens aber mit denen der anderen Seite einen kleinen Spaltraum einschliessen. Demnach sind die innersten Lamellen als Halblamellen aufzufassen, die alle in derselben Weise zum Achsenzylinder orientiert sind.

Der Achsenzylinder ist für gewöhnlich mehr oder weniger abgeplattet, so dass er am Querschnitt spindelförmig erscheint. An die Breitseiten des Achsenzylinders lagert sich unmittelbar das innerste Halblamellenpaar an, dieses von aussen umfassend das zweite usf. Indem sich die etwas zugespitzten Enden der Halblamellenpaare gewöhnlich nicht berühren, sondern in einem kleinen Abstände voneinander enden, schliessen sie in ihrer Gesamtheit je einen Spaltraum ein, der in die Verlängerung der Schmalseiten des Achsenzylinders zu liegen kommt. Denkt man sich den Achsenzylinder herausgezogen, so begrenzen beide innersten Halblamellen im Vereine mit den zugespitzten Enden der nach aussen folgenden Halblamellen einen spaltförmigen

Raum. Der mittlere Teil dieses „gemeinsamen zentralen Spaltraumes“ wird vom Achsenzylinder eingenommen, von dem stellenweise Fortsätze weiter peripher in den Spaltraum hineinzuragen scheinen (Raphe Merckels), die möglicherweise den von Retzius (10, 11) an Golgi-Präparaten gesehenen Fortsätzen des Achsenzylinders entsprechen. Nach Retzius strahlen diese Fortsätze vom Nervenfaserstamm und vom Endköpfchen wie kleine knopfartige Sprossen zu beiden Seiten aus. Ausserdem dürften die beiden bis an die Kanten des zentralen Achsenzylinders heranreichenden Spalträume als Durchtrittsporten für die von mehreren Autoren beschriebenen, vom Achsenzylinder abgehenden Seitenäste bestimmt sein. Erwähnt sei hier noch, dass die unmittelbar an die Schmalseiten des Achsenzylinders sich anschliessenden Teile des gemeinsamen Spaltraumes, gewöhnlich eine feinkörnige Masse enthalten, die vielleicht als Protoplasma der im Spaltraum liegenden Lamellenzellen aufzufassen ist.

Der gemeinsame zentrale Spaltraum hält keine bestimmte Richtung zur Breiten- oder Dickenachse des Körperchens ein, bald fällt er mit dem Breitendurchmesser zusammen, bald steht er vertikal oder schräg zu ihm.

Die Lamellenkerne der Halblamellen sind im allgemeinen ebenso gelagert wie die der kontinuierlichen Lamellen; nur wenn ein Kern an der Spitze einer Sichel gelegen ist, erscheint er entweder abgeknickt und förmlich um die Spitze herumgelegt oder er endet im gemeinsamen Spaltraum wie abgehackt, also nicht zugespitzt wie die übrigen Kerndurchschnitte. Häufig findet man auch im gemeinsamen Spaltraum freiliegende Kerne, die am Querschnitte nicht länglich zugespitzt, sondern mehr oder weniger rundlich erscheinen (Fig. 1, K, Taf. VIII). Ich glaube aber, dass es sich auch bei diesen Kernen um Lamellenkerne handelt und nicht um Kerne von Lymphozyten — als Kerne (polymorphkerniger) Leukozyten sind sie schon infolge ihrer Gestalt nicht anzusprechen — die wegen der veränderten Raumbedingungen, die sie an dieser Stelle finden, eine etwas abweichende Form angenommen haben.

Nach aussen von dem Halblamellenkomplex (Innenkolben) schliesst sich stets eine Lage schmaler, dichtgedrängter, kontinuierlicher Lamellen an und erst noch weiter peripher folgen die Lamellen mit ihren breiten Lamellenräumen.

Die innerste kontinuierliche Lamelle begrenzt mit dem äussersten Halblamellenpaar gewöhnlich einen mehr oder weniger deutlichen Spaltraum, in den sich der gemeinsame Spaltraum beiderseits öffnet. Gerade dort, wo der gemeinsame Spaltraum durch die erste kontinuierliche Lamelle abgegrenzt wird, liegt sehr häufig ein Kern (Fig. 2, K, Taf. VIII), so dass man in dieser Lagerung eine gewisse Ähnlichkeit mit der Lagerung der Kerne in zwei Längsreihen bei den Lamellenkörperchen der Vögel erkennen kann.

Als „Innenkolben“ oder „inneres Lamellensystem“ (Merkel) möchte ich demnach jenen zentralen Teil des Lamellenkörperchens bezeichnen, der zum Unterschiede von den weiter peripher gelegenen Anteilen des Körperchens nicht von kontinuierlichen, sondern von sechs bis zwölf Paaren von Halblamellen gebildet wird. Die Halblamellenpaare fassen zwischen sich einen gemeinsamen Spaltraum, dessen zentraler Anteil vollständig vom flachgedrückten zentralen Achsenzylinder ausgefüllt wird.

Die lamellöse Struktur des Innenkolbens ist nicht nur am Querschnitte, sondern auch am Längsschnitte zu erkennen (Fig. 9, Taf. VIII), nur kommt natürlich an letzterem die charakteristische Zusammensetzung des Innenkolbens aus Halblamellen nicht zum Ausdruck.

Der Querdurchmesser des Innenkolbens (nach meiner Definition) beträgt im Durchschnitte etwa  $35 \mu$ , hängt aber von der Gesamtgrösse des Körperchens ab, so dass die Dicke des Innenkolbens nicht unerheblich schwankt, was von allen Autoren hervorgehoben wird.

An seinem distalen Ende enthält der Innenkolben auffallend viele Kerne, die nicht mehr so regelmässig angeordnet sind wie in seinen übrigen Teilen. Hier kommen auch Kerne vor, die an Leukozytenkerne erinnern, wahrscheinlich aber auch den Lamellenkernen zuzurechnen sind. Auch die Lamellen lassen an dieser Stelle nicht mehr die regelmässige Anordnung erkennen wie in anderen Teilen des Innenkolbens. In einem Falle, in dem der Achsenzylinder an seinem distalen Ende gegabelt war, sah ich jeden der beiden Teiläste von kontinuierlichen Lamellen umgeben, so dass in diesem Falle jede der Halblamellen des Innenkolbens



in ihrem distalsten Teile sich zu einer kontinuierlichen Lamelle geschlossen hat.

Erwähnt sei noch, dass ich den gemeinsamen zentralen Spaltraum deutlicher an Lamellenkörperchen einer verbluteten als an denen einer mit Kochsalzlösung von der Aorta aus injizierten Katze ausgeprägt fand, was ja begreiflich erscheint, wenn man annimmt, dass durch die Injektion alle Kapselräume stärker gefüllt werden. Die natürliche Folge der stärkeren Füllung der Kapselräume muss eine Einschränkung der Spalträume sein.

Wie schon erwähnt, reichen die zugespitzten Enden (am Querschnitte gesehen) der Halblamellen mitunter ganz aneinander heran. In diesen Fällen bekommt man den Eindruck einer Naht, die von den Schmalseiten des Achsenzylinders ausgehend jederseits nahezu bis zur innersten kontinuierlichen Lamelle reicht (Fig. 2, Taf. VIII).

Der Innenkolben mit den dicht gedrängten unmittelbar nach aussen an ihn sich anschliessenden Kapseln erscheint am gefärbten Präparat etwas dunkler als die peripheren Teile des Lamellenkörperchens und zwar einerseits infolge der dichteren Lagerung der Kapseln, andererseits infolge des etwas stärker färbbaren Kapselinhaltes. Die stärkere Färbbarkeit der Kapselflüssigkeit gegen die Achse des Körperchens hin dürfte auf einen grösseren Eiweissgehalt derselben zurückzuführen sein.

An der Längsachse der Lamellenkörperchen können drei verschiedene Abschnitte unterschieden werden (siehe Schema Textfig. 2). Der erste Abschnitt reicht vom basalen (= proximalen) Pol des Körperchens bis zur Basis der innersten Lamelle und soll als „proximaler Achsenteil“ bezeichnet werden. Er wird von den Nerven und von den mit diesen eindringenden Kapillaren eingenommen. In seiner ganzen Ausdehnung nehmen die Lamellen ihren Ausgang.

Der zweite Abschnitt oder „zentrale Achsenteil“ entspricht der Ausdehnung der innersten Lamelle, er wird vom zentralen Achsenzylinder erfüllt.

Der dritte Abschnitt oder „distale Achsenteil“ erstreckt sich vom distalen Ende des zentralen Achsenzylinders bis zum distalen Pol des Körperchens. In seinem Bereiche liegt, wenigstens annähernd, das Ligamentum interlamellare, wenn ein solches



vorhanden ist, was übrigens nicht häufig der Fall zu sein scheint; ausserdem können in ihm vom distalen Pole aus eintretende Kapillaren vorkommen.

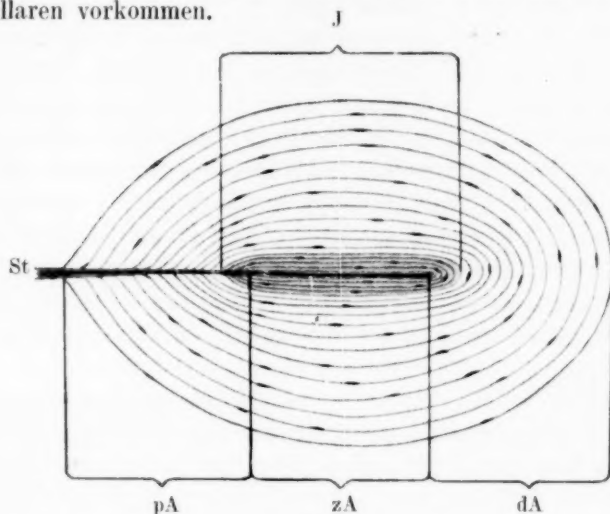


Fig. 2.

Schema eines Medianschnitts durch ein Lamellenkörperchen. pA = proximaler Achsteil, zA = zentraler Achsteil, dA = distaler Achsteil, I = Innenkolben, St = Stiel des Körperchens.

Die Längenausdehnung des Innenkolbens fällt nicht genau mit der des zentralen Achsteiles zusammen, sondern erstere überragt letztere sowohl distal als proximal.

Für den von mir als proximalen Achsteil benannten Abschnitt wird von Key und Retzius die Bezeichnung „Stiel“ gebraucht. Ich glaube, dass letztere Bezeichnung nach Analogie an anderen Organen und in Übereinstimmung mit anderen Autoren besser für das ausserhalb des Körperchens gelegene und in dessen basalen Pol eindringende Gefäss- und Nervenbündel reserviert werden soll.

### Eigene Untersuchungen über die Blutgefässe der Lamellenkörperchen.

Die Durchsicht meiner Präparate von Lamellenkörperchen aus der Gegend der Steissbeinspitze des Menschen und im Schwanz langschwänziger Säugetiere ergab, dass auch ohne vorhergegangene Injektion Kapillaren in Lamellenkörperchen leicht nachzuweisen sind.

So konnte ich in einzelnen Körperchen in der Nähe des *Glomus coccygeum* eines jungen Weibes ziemlich reichliche Kapillaren eindringen sehen (Fig. 3, Taf. VIII). Die Kapillaren sind hier leicht erkennbar, da alle rote Blutkörperchen enthalten. Es handelt sich um ein Injektionspräparat, wobei die Injektionsmasse zwar nicht in die Kapillaren der Lamellenkörperchen eingedrungen ist, wohl aber das Blut bis dorthin vorgetrieben wurde. Namentlich finden sich gefüllte Kapillaren in den verhältnismässig dicht liegenden äusseren Kapseln der Körperchen. Sie dringen an verschiedenen Stellen von aussen her in die Körperchen ein — keineswegs etwa nur in der Gegend der Pole, wie dies von Michailow beschrieben wurde — und sind an den Reihenschnitten auf ziemlich weite Strecken in ihrem im allgemeinen schrägen Verlaufe durch die Kapseln zu verfolgen.

Ebenso konnte ich bei zwei Neugeborenen an einzelnen Vater-Pacinischen Körperchen die äusseren Kapseln durchsetzende Kapillaren nachweisen, die bis gegen die mittleren Lamellen zu verfolgen sind.

An Querschnitten durch ein Lamellenkörperchen aus dem Schwanze des Iltis sah ich vom basalen Pol mit dem Nerven drei Kapillaren in das Körperchen eindringen, von denen zwei Blutkörperchen enthielten. Die Kapillaren erreichten aber nicht die Basis der innersten Kapsel, also nicht den zentralen Achsenteil des Körperchens. In Fig. 4, Taf. VIII, habe ich einen Längsschnitt (der etwas seitlich von der Achse des Körperchens geführt ist) durch ein nicht injiziertes Körperchen aus dem Schwanze eines *Macacus rhesus* abgebildet. Man sieht mehrere Kapillaren in der Gegend des basalen Achsenteiles, Kapillarquerschnitte in der Gegend des distalen Poles in Bindegewebe eingebettet und an verschiedenen anderen Stellen des Körperchens teils längs, teils schräg getroffene Kapillaren.

Bezüglich des Gefäßsystems der zusammengesetzten Lamellenkörperchen in der Nähe des *Glomus coccygeum*, die, wie schon erwähnt, aus kleineren oder grösseren Gruppen dicht aneinander gedrängter kleiner Einzelkörperchen bestehen und von einer gemeinsamen dicken fibrösen Kapsel umgeben sind, scheint bemerkenswert, dass präkapillare Gefässe und Kapillaren allenthalben zwischen den einzelnen Körperchen, also innerhalb der gemeinsamen Kapsel, in verhältnismässig grosser Menge zu finden sind, ohne aber in die einzelnen Lamellenkörperchen einzudringen.

Nimmt man an, dass bei erhöhtem Blutdruck aus den Gefässen innerhalb der zusammengesetzten Lamellenkörperchen eine stärkere Flüssigkeitstranssudation erfolgt, so muss der Turgor im Innern eines derartigen Komplexes von Lamellenkörperchen wesentlich steigen und könnte eventuell als Reiz auf die Nervenendigungen in den Körperchen in der schon oben erwähnten Art wirken. Es würde bei dieser Annahme auch der Zweck der dichten gemeinsamen Kapsel verständlich; es käme ihr die Aufgabe zu, eine Transsudation aus dem Innern des Lamellenkörperchen-Komplexes in die Umgebung zu verhindern, so dass der Effekt des Flüssigkeitsdruckes auf die einzelnen Körperchen und auf die in diesen sich befindenden Nervenendigungen ein wesentlich höherer sein wird, als wenn keine gemeinsame Kapsel vorhanden wäre. Der gemeinsamen Kapsel dürfte demnach dieselbe Funktion zukommen, wie den äusseren Lamellen der einzeln liegenden grossen Vater-Pacinischen Körperchen, vorausgesetzt, dass die Annahme von der Nervenerregung in den Lamellenkörperchen durch stärkere Transsudation aus den Eigengefässen des Körperchens zutrifft.

Eingehendere Untersuchungen über die Gefässe der Lamellenkörperchen habe ich am Mesenterium der Katze vorgenommen. Zu diesem Zwecke wurden die Mesenterialgefässe von der Aorta abdominalis aus mit Berlinerblau bei zwei Katzen injiziert. Bei der ersten Katze gelang die Injektion nicht vollkommen, indem die Eigengefässe der Lamellenkörperchen des Mesenteriums nur in einzelnen Fällen unvollständig gefüllt waren, in anderen gar nicht. Die Ursache des teilweisen Misslingens der Injektion dürfte wohl darin zu suchen sein, dass ich zu kurz nach dem Tode (etwa eine Stunde) die Injektion vornahm. Bei der zweiten Katze injizierte ich erst 24 Stunden nach dem Tode und hier gelang die Injektion gut, so dass nahezu jedes Körperchen injizierte Eigengefässe zeigt. Das ganze Gekröse samt dem Darm wurde in 10% Formalinlösung gehärtet, dann in Alkohol gebracht, Gekrösestückchen mit Lamellenkörperchen herausgeschnitten, in Xylol aufgehellt und unter dem stereoskopischen Mikroskop untersucht.

Zunächst fällt die bekannte Tatsache auf, dass die Lamellenkörperchen des Mesenteriums hauptsächlich den grösseren Gefässen angeschlossen liegen. Ja es ist überhaupt kein Körperchen zu

finden, das nicht mit einem Teile seiner Oberfläche einer wenigstens kleineren Arterie und Vene angelagert wäre; auch die grossen Lymphgefässe liegen oft unmittelbar an die Oberfläche der Körperchen angeschmiegt (Fig. 5, Taf. VIII). Die Lamellenkörperchen sind im allgemeinen so orientiert, dass ihre Längsachse mit der Verlaufsrichtung der Gefässe zusammenfällt. Nur ausnahmsweise liegt ein Körperchen schräg zu einem grösseren Gefässstamm. Sehr häufig sitzen Lamellenkörperchen in dem Teilungswinkel der grösseren Gefässe, so dass sie von zwei Seiten von Gefässen umfangen werden. Oft zweigt von den grösseren Gefässen, denen ein Körperchen aufliegt, ein Ast (von der Arterie oder Vene oder von beiden) ab, umschlingt bogenförmig den distalen Pol des Körperchens, sich innig an seine Oberfläche anlegend, oder aber es zieht ein Gefässast quer bogenförmig über das Körperchen, wie dies schon Herbst erwähnte. In manchen Fällen schliessen die grösseren Gefässe im Vereine mit den von ihnen ausgehenden feineren Ästen und Präkapillaren einen förmlichen Gefässkranz um die grösste Peripherie des Körperchens ab.

Die Anlagerung der grösseren Gefässe an die Lamellenkörperchen ist eine so innige, dass man an Schnittpräparaten bei stark gefüllten Gefässen die Körperchen im Bereiche der Anlagerungsstelle der Gefässe häufig eingedrückt findet. Dieser Umstand spricht, wie schon oben angedeutet, dafür, dass die innige Lagebeziehung der Körperchen zu den Gefässen funktionell nicht bedeutungslos sein dürfte. Bei stärkerer Füllung müssen die anliegenden Gefässe einen stärkeren Druck auf die Oberfläche der Körperchen ausüben, der auf das Innere derselben übertragen, als Reiz auf die Nervenendigungen wirken könnte. In ähnlicher Weise stellt sich Thoma, wie schon hervorgehoben, eine direkte Einwirkung des Gefässonus auf die Lamellenkörperchen vor.

Bezüglich der in die Körperchen eindringenden Gefässe ist am aufgehellten Präparat zu erkennen, dass diese nicht als direkte Zweige von Arterien oder Venen abgehen, sondern dass sich noch ausserhalb des Körperchens in der Nähe seines basalen Poles ein Kapillarnetz bildet, in das sich sowohl Arterien- als auch Venenäste auflösen (Fig. 7, Taf. VIII). Nebenbei bemerkt sei hier, dass ich in der Nähe dieses ausserhalb des Körperchens gelegenen Geflechtes in einem Falle (Fig. 7, An) zwei direkte Verbindungen zwischen einem Arterien- und Venenstamm (arterio-venöse Ana-

stomosen) nachweisen konnte. Von dem erwähnten Kapillarnetz dringen gewöhnlich mehrere Äste mit den Nerven oder auch in ihrer Nähe in die Basis des Körperchens ein und bilden hier abermals ein Kapillarnetz mit mehr oder weniger reichlichen Schlingen. Von diesem Netz entspringt eine Kapillarschlinge (Fig. 7 und 9, Taf. VIII), die weiter distal in der Achse des Körperchens vordringt, mit ihrem Scheitel aber höchstens den Boden der innersten Lamelle erreicht, also bis zur distalen Grenze des proximalen Achsenteiles vordringt, wie dies schon zutreffend von Herbst (3) beschrieben wurde. Diese Kapillarschlinge scheint in jedem Körperchen vorhanden zu sein und zeichnet sich durch etwas weiteres Kaliber als die feinsten, z. B. in dem die Körperchen umgebenden Fettgewebe gelegenen Kapillaren, aus. Bedeutend seltener dringen Kapillaren an anderen Stellen in die Körperchen ein. Allerdings fällt hier die Entscheidung, ob die Kapillaren die oberflächlichen Lamellen durchsetzen oder nur an der Oberfläche des Körperchens liegen, nicht leicht. Nur in einem Falle sah ich mit Bestimmtheit am aufgehellten Präparat eine Kapillare am distalen Pol des Körperchens eintreten, die eine Schlinge bildete, deren Scheitel bis zum distalen Ende des zentralen Achsenteiles vordrang. Niemals konnte ich, im Gegensatz zu Michailow, ein Kapillarnetz im Bereiche des ganzen Innenkolbens finden; stets entbehrte der zentrale Achsenteil der Kapillaren. Möglicherweise ist das Verhalten der Gefäße in den Lamellenkörperchen verschiedener Körpergegenden ein etwas verschiedenes.

An Schnitten durch injizierte Körperchen konnte das geschilderte Verhalten der Gefäße im Innern der Lamellenkörperchen bestätigt werden, so dass dem oben gesagten nicht viel hinzuzufügen bleibt. Im basalen Anteil der Körperchen findet man stets nicht nur axial, sondern an verschiedenen Stellen, oft auch nahe der Oberfläche des Körperchens, Kapillaren zwischen den Lamellen (Fig. 9, Taf. VIII), auch im distalen Abschnitt der Körperchen sind Kapillaren nachzuweisen, die keineswegs nur axial verlaufen. Stets bleibt aber der Innenkolben in seinem Hauptabschnitt, der der Ausdehnung des zentralen Achsenteiles entspricht, vollkommen gefässfrei. Wenn auch die Injektion unvollkommen sein sollte, so müssten im Bereiche des Innenkolbens wenigstens die

Durchschnitte leerer Kapillaren nachzuweisen sein, was aber in keinem Falle möglich war. Erwähnenswert scheint mir noch, dass man manchmal an einem basal in ein Körperchen eindringenden Gefäss circuläre Muskelfasern nachweisen kann, so dass demnach nicht ausschliesslich Kapillaren, sondern wenigstens mitunter auch kleinste Arterien in das Körperchen eintreten.

### Experimentelle Untersuchungen.

Von den sehr spärlichen bisher angestellten Versuchen die Frage der Funktion der Lamellenkörperchen experimentell zu lösen, will ich hier die von Rauber (9) erwähnen. Nach Rauber sind die Vaterschen Körperchen selbst für sehr geringen Druck äusserst empfindlich. Bedeckt man die Körperchen mit Gläschen im Gewicht von 2 mg bis 1 g, so nimmt bei Mensch und Katze ihr Längendurchmesser beiläufig um  $\frac{1}{8}$ , ihr Breitendurchmesser um  $\frac{1}{4}$ , beim Hahn Längen- und Breitendurchmesser um  $\frac{1}{10}$  zu. An dieser Zunahme des Längen- und Breitendurchmessers beteiligen sich in von aussen nach innen abnehmender Stärke die verschiedenen Kapseln. „Schon bei geringem Drucke, kleinerem, als man von vornherein annehmen sollte, wurde das Maximum der Ausdehnung erreicht. Nur selten wirkte eine Belastung von über 1 g noch ausdehnend, sei das diesem nahe Gewicht in allmählicher Steigerung oder sogleich aufgelegt worden. Dagegen zeigte sich meist, dass nach der Entfernung einer Last von 50 mg das Körperchen seine frühere Gestalt verloren hatte, abgeplattet, verzogen, vernichtet war.“

Ausgehend von der Vorstellung, dass auf eine stärkere Durchfeuchtung des umgebenden Gewebes die Lamellenkörperchen mit einer Aufquellung reagieren dürften, unternahm ich schon seinerzeit, bald nach dem Erscheinen meiner Arbeit über das Glomus coccygeum und die Glomeruli caudales, worin ich meine Ansicht über die Funktion der Lamellenkörperchen auseinandergesetzt hatte, diesbezügliche Versuche.

Von drei jungen Katzen wurden Stücke des Mesenteriums, welche Vater-Pacinische Körperchen enthielten, auf einen Korkrahmen unter möglichster Vermeidung von Zerrungen mit Nadeln aufgespannt und zunächst ohne jeden Zusatz (und ohne Deckglas) unter dem Mikroskop mittels eines Okularmikrometers



gemessen.<sup>1)</sup> Hierauf wurde ein Tropfen physiologischer, auf Körpertemperatur erwärmter Kochsalzlösung auf das beobachtete Lamellenkörperchen gebracht, ohne dessen Lage zu verändern und abermals gemessen. Hierbei stellte sich sofort nach der Befeuchtung oder nur kurze Zeit (wenige Sekunden) nachher eine Formveränderung am Lamellenkörperchen ein und zwar im gegenteiligen Sinne als erwartet worden war, indem nämlich in der Regel eine Verkürzung sowohl des Längen- wie des Breiten-durchmessers des Körperchens eintrat. In einigen Fällen konnte nicht mit voller Bestimmtheit die Längenabnahme der beiden Durchmesser nachgewiesen, sicher aber eine Längenzunahme derselben ausgeschlossen werden. Die Messungen wurden allerdings wesentlich durch das die Körperchen umgebende Fettgewebe erschwert. Nach der Befeuchtung scheint das Gewebe über die Ränder des Körperchens gegen dessen Mitte etwas vorzurücken, wodurch die Umrisse des Körperchens verschleiert werden und eine scharfe Einstellung auf dieselben erschwert wird.

Zunächst dachte ich daran, dass die Längenabnahme der beiden Durchmesser eine Folge der Konzentration oder der Temperatur der Kochsalzlösung sein könnte und versuchte deshalb mit stärkeren und schwächeren Kochsalzlösungen, dann mit wärmeren und kälteren Lösungen, aber immer mit demselben Erfolge. Stets konnte eine Längenzunahme der beiden Durchmesser ausgeschlossen, hingegen eine Längenabnahme derselben mit ziemlich grosser Sicherheit nachgewiesen werden. Ich habe seinerzeit die Veröffentlichung dieser Versuche unterlassen, da ich mir die Erscheinungen nicht erklären konnte und ich mir dachte, dass vielleicht doch Beobachtungsfehler, bedingt durch die erwähnten Verschiebungen des Fettgewebes in der Umgebung der Körperchen, vorliegen könnten.

Angeregt durch die Arbeit Michailows nahm ich abermals die Versuche auf und zwar in einer etwas anderen Anordnung. Ich suchte nämlich durch erhöhten Druck in den Mesenterialgefässen die Form der Lamellenkörperchen zu beeinflussen. Zu diesem Zwecke wurde folgendermassen vorgegangen:

<sup>1)</sup> Selbstverständlich wurde diese Prozedur möglichst rasch und unmittelbar nach dem Tode der Katze vorgenommen, so dass das beobachtete Mesenteriumstück noch nicht ausgetrocknet war.

Eine Katze wurde in Narkose durch Durchschneiden der Carotiden verbluten gelassen, dann die Brust- und Bauchhöhle eröffnet und eine Kanüle in die Aorta descendens vor dem Abgange der A. mesenterica superior eingebunden. Hierauf wurde ein Stück des Mesenteriums, in welchem ein Lamellenkörperchen möglichst frei lag, unter dem Mikroskope auf einen Korkrahmen mit Nadeln fixiert und die Länge und Breite des beobachteten Körperchens gemessen. Nachdem dies geschehen war, injizierte der Assistent bei mässigem Drucke physiologische, auf Körpertemperatur erwärmte Kochsalzlösung, während ich unter dem Mikroskope das vorher gemessene Lamellenkörperchen beobachtete. Während der Injektion sieht man, dass das Körperchen eine Formveränderung eingeht, die auf den ersten Blick nicht leicht zu definieren ist. Die Umrisse des Körperchens werden unschärfer, man muss auf ein anderes Niveau mit der Mikrometerschraube einstellen, um die Konturen wieder deutlich zu sehen und die Durchmesser genau messen zu können. Die Messung nach der Injektion ergab wieder, sowie nach der Befuchtung eines Lamellenkörperchens am herausgeschnittenen Gekrösestück, eine Verkürzung des Längen- sowie des Breitendurchmessers des Körperchens.

So betrug in dem ersten diesbezüglichen Versuch:

die Länge des Lamellenkörperchens vor der Injektion	1152 $\mu$ ;
die Breite " " " " "	720 $\mu$ ;
die Länge " " nach " "	992 $\mu$ ;
die Breite " " " " "	688 $\mu$ .

Nach diesem Versuche wurden die Baueingeweide samt der Aorta abdominalis herausgenommen, die A. coeliaca und die Aorta kaudal vom Abgange der A. mesenterica superior unterbunden, wieder ein Teil des Mesenteriums mit einem Lamellenkörperchen unter das Mikroskop gebracht und gemessen. Hierbei blieb die Kanüle in die Aorta abdominalis eingebunden und nun wurde nach der Messung des eingestellten Lamellenkörperchens neuerdings physiologische Kochsalzlösung injiziert und nach der Injektion abermals gemessen. Hierbei ergaben sich folgende Maße:

Länge des Körperchens vor der Injektion	. 928 $\mu$ ;
Breite " " " " "	. 560 $\mu$ ;
Länge " " nach " "	. 800 $\mu$ ;
Breite " " " " "	. 528 $\mu$ ;

Dieser Versuch wurde bei einer zweiten Katze wiederholt, nur wurden hier schon gleich anfangs die Baueingeweide samt der Aorta abdominalis herausgenommen und von letzterer aus (kranial vom Abgange der A. mesenterica superior nach Unterbindung der A. coeliaca und des kaudalen Abschnittes der Aorta abdominalis) physiologische Kochsalzlösung injiziert. Ein vor und nach der Injektion gemessenes Lamellenkörperchen zeigte dieselben Veränderungen wie in den früheren Fällen; das heisst nach der Injektion — nachdem in diesem Falle allerdings auch auf die Oberfläche des beobachteten Gekrösestückchens physiologische Kochsalzlösung gebracht worden war — erschien der Längen- wie der Breitendurchmesser verkürzt:

Länge des Körperchens vor der Injektion	. 1360 $\mu$ ;
Breite " " " " "	. 800 $\mu$ ;
Länge " " nach " " "	. 1184 $\mu$ ;
Breite " " " " "	. 688 $\mu$ .

Hierauf wurde ein Gekrösestück mit einem anderen Lamellenkörperchen herausgeschnitten, eingestellt und gemessen, dann mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtet und abermals gemessen:

Länge des Körperchens vor der Befeuchtung	1200 $\mu$ ;
Breite " " " " "	768 $\mu$ ;
Länge " " nach " " "	1168 $\mu$ ;
Breite " " " " "	720 $\mu$ .

Weiterhin wurde ein Lamellenkörperchen vollkommen aus seiner Umgebung herauspräpariert, was unter Zuhilfenahme einer Lupe nicht schwer gelingt. Man spaltet zu diesem Zwecke die Tunica serosa mit einer spitzen Lanzette, worauf sich das Lamellenkörperchen aus dem Fettgewebe der Lamina mesenterii propria herauschälen lässt, so dass es vollständig frei, ohne anlagerndes Fettgewebe, unter dem Mikroskop beobachtet werden kann. Nun wurde das isolierte Körperchen zunächst auf einen Objektträger gebracht und ohne Zusatz (und ohne Deckgläschen) gemessen, hierauf wurde ein Tropfen physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt, so dass das Körperchen allseitig von Flüssigkeit umgeben war und abermals gemessen:

Länge des Körperchens vor dem Flüssigkeitszusatz	. 1200 $\mu$ ;
Breite " " " " "	. 832 $\mu$ ;
Länge " " nach " " "	. 1152 $\mu$ ;
Breite " " " " "	. 720 $\mu$ .

Noch später, etwa  $2\frac{1}{2}$  Stunden nach dem Tode der Katze, wurden noch zwei weitere Körperchen isoliert, gemessen und befeuchtet. In diesen beiden Fällen konnte aber keine Verkürzung der beiden Durchmesser der Körperchen nach der Befeuchtung mehr nachgewiesen werden, eher erschienen nach dem Kochsalzlösungszusatz die Durchmesser etwas vergrößert.

Ein weiterer Versuch mit Injektion von physiologischer Kochsalzlösung durch die A. mesenterica superior bei einer dritten (alten) Katze ergab verhältnismässig geringfügige Änderungen in den Dimensionen eines beobachteten Körperchens:

Länge des Körperchens vor der Injektion	. .	992 $\mu$ ;
Breite " " " " "	. .	640 $\mu$ ;
Länge " " nach " "	. .	960 $\mu$ ;
Breite " " " " "	. .	624 $\mu$ .

Bei einer vierten und letzten (jungen) Katze ergab die Messung eines Körperchens vor und nach der Injektion von physiologischer Kochsalzlösung durch die Aorta abdominalis:

Länge des Körperchens vor der Injektion	. .	1120 $\mu$ ;
Breite " " " " "	. .	560 $\mu$ ;
Länge " " nach " "	. .	1040 $\mu$ ;
Breite " " " " "	. .	512 $\mu$ ;

Die aus den mitgeteilten Versuchen sich ergebende, auf den ersten Blick überraschende und unerwartete Tatsache der Abnahme des Längen- und Breitendurchmessers der Lamellenkörperchen sowohl bei grösserem Druck in den Gefässen als auch bei stärkerer Durchfeuchtung des umgebenden Gewebes würde sich leicht erklären lassen, wenn nachgewiesen werden kann, dass die Lamellenkörperchen bei verhältnismässig geringem Blutdruck, resp. schwacher Durchfeuchtung des anliegenden Gewebes keine Eiform besitzen, sondern abgeplattet sind, so dass also ihr Querschnitt nicht kreisförmig, sondern elliptisch wäre.

Wir können die drei Dimensionen eines Lamellenkörperchens als Länge, Breite und Dicke bezeichnen. Die Länge und Breite würden parallel zur Oberfläche des Gekröses liegen, die Dicke senkrecht darauf, wobei also nachzuweisen wäre, dass die Breite im allgemeinen grösser ist als die Dicke. Würden nun, beim Zutreffen dieser Annahme, die Körperchen bei stärkerer Durchfeuchtung aufgebläht, so würde die nächste Folge die sein, dass die Körperchen, von der Fläche betrachtet, kürzer und schmaler er-

scheinen werden, wobei natürlich ihr Dickendurchmesser zunehmen würde. Sind die äussersten Lamellen der Körperchen nicht oder nur sehr wenig dehnbar, so könnte die Aufblähung nur so weit gehen, bis die Dicke gleich gross wie die Breite des Körperchens geworden ist, so dass das Körperchen am Querschnitt kreisförmig und nicht mehr elliptisch wie im kollabierten Zustande erscheinen würde.

So zahlreiche Maßangaben über die an verschiedenen Örtlichkeiten vorkommenden Vater-Pacinischen Körperchen, namentlich in der älteren Literatur, auch vorliegen, so beschränken sich diese nahezu ausnahmslos nur auf zwei Dimensionen, nämlich auf die Länge und Breite der Körperchen. Nur Rauber (9) spricht ausser von einer Länge und Breite auch von einer Dicke der Körperchen, ohne aber im allgemeinen für letztere gesonderte Zahlen anzugeben. Nur von den Lamellenkörperchen in den Gelenkkapseln des Hahnes bemerkt Rauber, „dass ihr Dickendurchmesser etwas unter den Breitendurchmesser zurücksinkt“.

In der Erwartung, die an frischen Lamellenkörperchen durch verschiedene Füllung der Gefässe resp. verschieden starke Durchfeuchtung des umgebenden Gewebes erzeugten Formveränderungen auch am konservierten Material nachweisen zu können, liess ich eine Katze verbluten, während einer zweiten gleichgrossen Katze, ohne sie vorher verbluten zu lassen, unmittelbar nach dem Narkosetode in die Aorta descendens ein grösseres Quantum auf Körpertemperatur erwärmter physiologischer Kochsalzlösung injiziert wurde. Die Baucheingeweide beider Katzen wurden in das gleichgrosse Quantum 10% Formalin eingelegt und nach einwöchentlicher Härtung wurde von beiden Katzen aus dem Gekröse eine grössere Anzahl von Stückchen mit Vater-Pacinischen Körperchen herausgeschnitten. Hierbei wurde die Schnitttrichtung so gewählt, dass später eine Orientierung der Körperchen nach ihrer Längsachse möglich war. Die auf diese Weise gewonnenen Präparate wurden in genau gleicher Art weiterbehandelt, in Celloidin eingebettet und in Schnittreihen zerlegt. Die Schnitttrichtung wurde so gewählt, dass die Körperchen möglichst genau quer getroffen waren.

Es war zu erwarten, dass die Körperchen der verbluteten Katze eine grössere Differenz zwischen Breiten- und Dickendurchmesser zeigen würden als die der injizierten Katze, vorausgesetzt, dass die Formen in ihrem natürlichen Zustande fixiert worden waren.

Leider war diesbezüglich das Ergebnis kein ganz einwandfreies, indem alle Lamellenkörperchen, sowohl von der injizierten als auch der verbluteten Katze, an ihrer Oberfläche stellenweise Schrumpfung zeigen und zwar in der Richtung der Längsachse der Körperchen. Auch ein Fixierungsversuch in Formol-Alkohol ergab keine besseren Resultate. Wenn daher auch die Einzelmaße nicht in jedem Falle genau mit den Maßen der Körperchen im frischen Zustande übereinstimmen werden, so dürften doch die Durchschnittsmaße einen annähernd richtigen Ausdruck der Formverhältnisse der Körperchen geben. Von den Körperchen der verbluteten und der injizierten Katze wurden je zehn gemessen und zwar wurde in der Serie einer der Schnitte hierzu gewählt, der annähernd durch die Mitte des Körperchens geht. Ausdrücklich sei hervorgehoben, dass unter den zu messenden Körperchen keinerlei Auswahl getroffen, sondern die ersten zehn geschnittenen Körperchen beider Katzen gemessen wurden. In beistehender Tabelle führe ich die absoluten Breiten- und Dickenmaße der Körperchen der verbluteten und injizierten Katze und die daraus sich ergebenden Durchschnittsmaße an. Bemerkt sei hier noch, dass nahezu ausnahmslos der kleinere Durchmesser des Körperchenquerschnittes, also die Dicke, senkrecht auf die Fläche des Gekröses zu stehen kommt, während der grössere Durchmesser, die Breite, in der Fläche des Gekröses liegt. Nur in der unmittelbaren Nachbarschaft der grossen Gefässe, wo die Lamina mesenterii propria reichliches Fettgewebe führt, kommen Ausnahmen von dieser Regel vor.

Injizierte Katze			Verblutete Katze		
Nr.	Breite in $\mu$	Dicke in $\mu$	Nr.	Breite in $\mu$	Dicke in $\mu$
1	560	560	1	512	384
2	464	432	2	448	400
3	544	512	3	560	304
4	576	512	4	512	448
5	544	544	5	560	368
6	576	512	6	464	384
7	688	640	7	592	416
8	544	368	8	464	320
9	480	480	9	512	512
10	544	464	10	560	400
Durchschnitt	552	502.4	Durchschnitt	518.4	393.6



Aus den vorstehenden Zahlen ergibt sich zunächst, wie ja zu erwarten war, dass der Querschnitt der Lamellenkörperchen der injizierten Katze von der Kreisform weniger abweicht als der der verbluteten Katze, indem sich bei ersterem im Durchschnitt die Breite zur Dicke verhält wie 552:502,4, bei letzterem wie 518,4:393,6. Setzt man in beiden Fällen die Breite = 1, so ergibt sich für die Körperchen der injizierten Katze eine Dicke von 0,910, für die der verbluteten von 0,759. In Textfig. 3 habe ich dieses Verhältnis bildlich ausgedrückt.

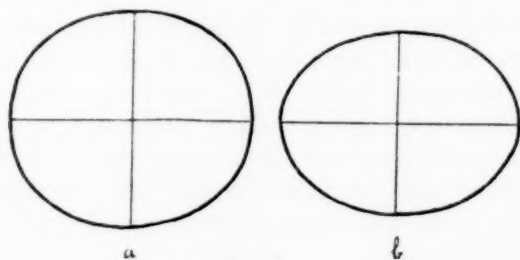


Fig. 3.

Durchschnittliche Umrisse des Querschnittes von Lamellenkörperchen; a nach Kochsalzinjektion in die Gefässe, b nach Verblutung.

Bei ein und demselben Körperchen müsste bei der Zunahme des Dickendurchmessers eine entsprechende Abnahme des Breiten-durchmessers eintreten; man würde demnach bei der injizierten Katze einen im Durchschnitt kleineren Breitendurchmesser erwarten als bei der verbluteten Katze. Dass der gefundene Durchschnittswert für den Breitendurchmesser bei der injizierten Katze grösser ist als bei der verbluteten, dürfte sich einerseits durch die verschiedene Grösse der Lamellenkörperchen bei ein und derselben Katze erklären lassen — es könnten ja zufällig bei der injizierten Katze verhältnismässig breite Körperchen zur Messung gelangt sein — andererseits durch die längst bekannte Tatsache, dass bei verschiedenen Katzen die Lamellenkörperchen in hohem Grade verschiedene Durchschnittsdimensionen aufweisen, so dass in diesem Falle die injizierte Katze durch Lamellenkörperchen grösserer Dimensionen gegenüber der verbluteten ausgezeichnet gewesen sein könnte.

Bei Betrachtung der einzelnen Werte der Körperchen-dimensionen beider Katzen findet man, dass bei der injizierten

Katze drei von zehn Körperchen genau gleichbreit und gleichdick erscheinen, während dies bei der verbluteten Katze nur für eins von zehn Körperchen zutrifft. Die grössten Differenzen zwischen Breite und Dicke zeigt das Körperchen Nr. 3 der verbluteten Katze mit  $560\ \mu$  Breite und  $304\ \mu$  Dicke, bei der injizierten Katze Nr. 8 mit  $544\ \mu$  Breite und  $368\ \mu$  Dicke. Demnach erreicht keines von den Körperchen der injizierten Katze, in bezug auf die Grösse der Differenz zwischen Breiten- und Dicken-durchmesser, das am meisten abgeflachte Körperchen der verbluteten Katze. Es kann somit ein Körperchen derart aufgebläht werden, dass es am Querschnitt kreisförmig erscheint, während andererseits ein Körperchen so weit kollabieren kann, dass sein Dickendurchmesser nicht viel mehr als die Hälfte des Breitendurchmessers beträgt (Dicke:Breite =  $304:560$ ), wobei nicht gesagt sein soll, dass nicht noch eine grössere Differenz zwischen Dicken- und Breitendurchmesser erreicht werden könnte. In Textfig. 4 sind diese beiden Grenzfälle bildlich dargestellt.

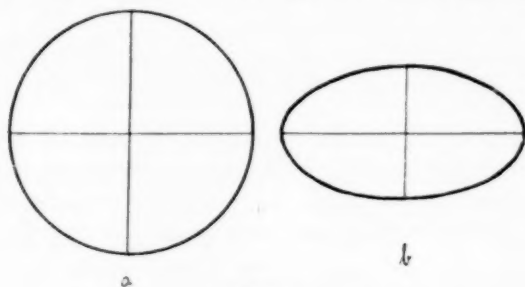


Fig. 4.

Querschnittsumrisse, a eines maximal aufgeblähten Lamellenkörperchens nach Kochsalzinjektion in die Gefässe, b eines maximal kollabierten Körperchens nach Verblutung.

Jedenfalls ergibt sich aus dem angeführten Verhältnis des Dicken- zum Breitendurchmesser, dass im allgemeinen die beiden Querdurchmesser nicht gleichgross sind, dass also nahezu alle Körperchen in der Richtung der Flächenausdehnung des Gekröses abgeflacht erscheinen und dass nur bei extremer Füllung der Lamellenräume ihre Querdurchmesser gleichgross werden können. Würde man ein Körperchen auf seine Schmalseite (Kante) eingestellt haben und nun durch Injektion den

Druck in den Gefässen erhöhen, so wäre zu erwarten, dass bei der Injektion der Querdurchmesser zunehmen und der Längsdurchmesser abnehmen würde. Da aber, wie schon gesagt, die Körperchen im allgemeinen so orientiert sind, dass ihre Breite (d. i. der grössere Querdurchmesser) mit der Fläche des Gekröses zusammenfällt und nur dort, wo die *Lamina mesenterii propria* durch reichliches Fettgewebe ausgezeichnet ist, d. i. an Stellen, wo überhaupt im frischen Zustande eine Messung der Körperchen infolge der beträchtlichen Dicke des Gekröses ausgeschlossen erscheint, die Körperchen auch anders eingestellt sein können, erklärt es sich, dass in allen beobachteten Fällen eine Abnahme des queren Durchmessers nach der Injektion resp. nach der Befeuchtung der Körperchen eingetreten ist.

Dass die Lamellenkörperchen in der Regel nicht walzenförmig, sondern abgeflacht sind, lässt sich ohne weiteres an isolierten Körperchen sowohl im frischen als auch im fixierten Zustande unter dem stereoskopischen Mikroskope nachweisen.<sup>1)</sup>

Wurde schon durch die Belastungsversuche von Rauber gezeigt, dass die Lamellenkörperchen durch geringen auf ihre Oberfläche wirkenden Druck ihre Gestalt verändern, so ergaben meine Versuche, dass ebenso eine Formveränderung der Körperchen eintritt bei stärkerer Füllung ihrer Lamellenräume, bedingt durch stärkeren Druck in den Eigengefässen des Körperchens und, wie es scheint, auch durch stärkere Durchfeuchtung des umgebenden Gewebes, wobei es wahrscheinlich zu einer Diffusion von der Umgebung in die Lamellenräume kommt. Wir haben uns vorzustellen, dass bei mässigem Blutdruck und daher auch bei mässiger Durchfeuchtung des Gewebes die Körperchen in mässigem Grade kolla-

<sup>1)</sup> Bemerkt sei hier noch, dass nach der Kochsalzinjektion das Mesenterium bedeutend dicker erscheint als nach der Verblutung; die *Lamina mesenterii propria* ist aufgequollen. Man könnte vielleicht daran denken, dass diese Aufquellung des Mesenteriums die Ursache für die Formveränderung der Lamellenkörperchen ist, so dass diese durch die unmittelbare Anlagerung der beiden *Tunicae serosae* abgeflacht werden und sobald durch Aufquellung der *Lamina propria* mehr Raum für die Lamellenkörperchen geschaffen wird, diese, ihrer Elastizität folgend, sich mehr der Kugelform nähern. Gegen diese Auffassung spricht aber die Tatsache, dass auch vollständig isolierte Körperchen für gewöhnlich abgeflacht erscheinen und erst nach Befeuchtung walzenförmig werden.

biert sind, während sie bei wachsendem Blutdruck so weit aufgebläht werden, als es die oberflächlichsten Lamellen gestatten. Dass es hierbei nicht zu einer Vergrösserung der Oberfläche der Körperchen kommt, dass also die Körperchen bei höherem Blutdruck nicht in allen ihren Dimensionen zunehmen, muss auf einer geringen Ausdehnungsfähigkeit der Lamellenwände beruhen. Veränderungsfähig ist nur das Volumen, nicht aber die Grösse der Oberfläche. Geht ein Körperchen aus dem kollabierten in den aufgeblähten Zustand über, so muss entsprechend der Dickenzunahme die Breite und auch die Länge abnehmen; es muss sich das Körperchen mehr oder weniger der Kugelform nähern.

Bei starker Füllung der Lamellenräume mit Flüssigkeit muss ein Druck auf die Nervenendigungen im Innern des Körperchens ausgeübt werden. Dieser Druck wird allerdings so lange schwach sein, als das Körperchen noch abgeflacht ist, sobald es aber Walzenform angenommen hat und sich nicht mehr weiter aufblähen kann, wird die Druckwirkung auf die Nervenendigungen im Innern des Körperchens voll zur Geltung gelangen. Da der Innenkolben, sowie das ganze übrige Körperchen aus mit Flüssigkeit gefüllten Lamellen aufgebaut wird, so erscheint er sehr gut geeignet, einen Druck auf den Achsenzylinder zu übertragen.

Es ist anzunehmen, dass die Nervenendigungen im Körperchen durch den auf sie ausgeübten Druck erregt werden, dass diese Erregung zentripetal weitergeleitet und auf die Vasomotoren übertragen wird, so dass in dem Gefässgebiete, wo das stark gefüllte Körperchen, von dem die Erregung ausging, gelegen ist, der Blutdruck sinkt. Bei steigendem Blutdruck in einem Gefässgebiete, das Lamellenkörperchen enthält, muss auch der Druck in den reichlichen Eigengefässen der Körperchen zunehmen und die unmittelbare Folge wird eine stärkere Transsudation aus den Binnengefässen des Körperchens in die Lamellenräume hinein sein, letztere werden stärker gefüllt, der Binnendruck des Körperchens steigt, die Nervenendigungen im Körperchen werden erregt.

Die Versuche lassen vermuten, dass auch eine stärkere Durchfeuchtung des Gewebes in der Umgebung der Körperchen,

wie eine solche bei höherem Blutdruck eintreten muss, aufquellend auf die Körperchen einwirkt. Es dürfte von aussen her in das Körperchen hinein Flüssigkeit diffundieren, vorausgesetzt, dass im Innern der Körperchen ein kleinerer Flüssigkeitsdruck herrscht als in der Umgebung. Wenigstens wird ein grosser Flüssigkeitsgehalt des umgebenden Gewebes bei steigendem Druck im Körperchen eine Diffusion aus dem Körperchen in die Umgebung bis zu einem gewissen Grade verhindern und so einer Abnahme der Blähung des Körperchens entgegenwirken.

Ausserdem dürfte auch der innigen Lagebeziehung der Lamellenkörperchen zu grösseren Gefässen, wie man sie an vielen Örtlichkeiten findet, eine funktionelle Bedeutung zukommen und zwar in der Art, dass, wie dies schon Thoma (14) ausgesprochen hat, stark gefüllte Gefässe einen Druck auf die Oberfläche der Körperchen ausüben, der auf die Nervenendigungen übertragen werden könnte und zwar um so wirksamer, je stärker die Körperchen mit Flüssigkeit gefüllt sind.

So dürften alle drei Momente, nämlich starke Füllung der Binnengefässe des Körperchens, hochgradige Durchfeuchtung des umgebenden Gewebes und starke Füllung der dem Körperchen oberflächlich angelagerten Gefässe gleichzeitig zusammenwirken können, um den Druckeffekt auf die Nervenendigungen im Körperchen zu erhöhen.

Weiterhin spricht, wie schon früher hervorgehoben, die Lokalisation für die Auffassung der Lamellenkörperchen als Blutdruckregulatoren: Das oft massenhafte Vorkommen derselben in der Nähe der arterio-venösen Anastomosen (in den Endphalangen der Fledermäuse, in der Gegend des Glomus coccygeum beim Menschen, im Schwanz der langschwänzigen Säugetiere), die wohl allgemein als blutdruckregulatorische Apparate aufgefasst werden; die Lagerung in der Adventitia (oder deren unmittelbaren Nachbarschaft), der Aorta und ihrer grösseren Äste (Thoma); das reichliche Vorhandensein in serösen Häuten (Mesenterium der Katze) und in den Gelenkscapseln, wo ja eine Feuchtigkeitsregulation von grösster Bedeutung ist. Auch das Vorkommen der Körperchen an den Fingern, speziell an den Endgliedern, das wohl zunächst die Ursache war, die Körperchen als Drucksinnesorgane aufzufassen, spricht eher für als gegen die Auffassung,

dass die Lamellenkörperchen Blutdruckregulatoren sind. Gerade hier ist ja eine prompte Wärmeregulation nötig und diese geht Hand in Hand mit der Blutdruckregulation.

Freilich muss die hier entwickelte Auffassung der Lamellenkörperchen als Blutdruckregulatoren vor der Hand noch Hypothese bleiben, aber wie mir scheint, eine besser begründete als die, welche den Lamellenkörperchen die Funktion von Drucksinnesorganen beilegt. Für die erstere Hypothese spricht der Bau der Körperchen, ihre Lokalisation und das Ergebnis der Versuche, indem gezeigt werden konnte, dass bei stärkerem Druck in den Gefässen sich die Körperchen aufblähen, während sie bei schwächerem Blutdruck kollabieren.

### **Zusammenfassung.**

Die Lamellenkörperchen sind aus Hohlkapseln (Hohlkapseln) aufgebaut. Jede Lamelle besteht aus zwei bindegewebigen Wandungen, zwischen denen ein spaltförmiger, mit Flüssigkeit gefüllter Raum gelegen ist (Key und Retzius). Die Oberfläche der Lamellen ist von flachen Zellen bekleidet. Die Hohlkapseln sind einander nur angelagert, nicht miteinander fester verbunden. Infolgedessen können sich zwei benachbarte Lamellen voneinander abheben (wahrscheinlich nur postmortal), wodurch ein Spaltraum entsteht. Die Spalträume sind zum Unterschiede von den Lamellenräumen nicht mit Flüssigkeit gefüllt, enthalten auch keine Bindegewebsfibrillen.

Ein elastisches Fasernetz findet sich nicht nur an der Oberfläche der Lamellenkörperchen (Michailow), sondern es konnte ein solches in den Wandungen der drei bis vier äussersten Lamellen nachgewiesen werden.

Der Innenkolben ist ebenso aus Lamellen aufgebaut, wie die nach aussen von ihm gelegenen Anteile des Körperchens (Merkel). Die Lamellen des Innenkolbens unterscheiden sich aber von den weiter peripher gelegenen dadurch, dass sie nicht geschlossene doppelwandige Röhren darstellen, sondern nur doppelwandige Halbrinnen, die paarweise konzentrisch um den zentralen Achsenzylinder angeordnet sind. Die Kanten der Halblamellen des Innenkolbens sind so orientiert, dass sie in ihrer Gesamtheit entweder einen ganz schmalen Spaltraum jederseits einschliessen, der in der Verlängerung der Schmalseiten des zentralen Achsenzylinders



gelegen ist; oder es können die Kanten der Halblamellenpaare sich berühren, so dass in der Verlängerung der Schmalseiten des Achsenzylinders eine Art Naht entsteht.

Die im Innenkolben gelegenen Zellkerne sind prinzipiell nicht verschieden von den übrigen an der Oberfläche der Lamellen gelegenen Kernen.

Die dunklere Färbung (am gefärbten Präparat) des Achsenzylinders ist bedingt durch die stärkere Färbbarkeit der in seinen Lamellenräumen enthaltenen Flüssigkeit und die geringere Weite der Lamellenräume (dichtere Lagerung der Kapselwände).

Blutgefäße dringen, wie längst bekannt, hauptsächlich in der Gegend des basalen Poles mit den Nerven in die Lamellenkörperchen ein, seltener am distalen Pole oder an anderen Stellen der Oberfläche und bilden im basalen Abschnitt der Körperchen ein schlingenreiches Kapillarnetz, von dem eine Schlinge bis an die Basis des Innenkolbens heranreicht, oder höchstens nur auf eine ganz kurze Strecke in den Anfangsteil des Innenkolbens eindringt. Der Hauptteil des Innenkolbens bleibt (wenigstens bei den Lamellenkörperchen im Mesenterium der Katze) stets gefässfrei. In allen übrigen Teilen des Körperchens können Kapillaren vorkommen.

Bei steigendem Druck in den Gefäßen blähen sich die Lamellenkörperchen infolge stärkerer Füllung ihrer Lamellenräume auf; sie nähern sich mehr der Kugelform, während sie für gewöhnlich mehr oder weniger abgeflacht (kollabiert) erscheinen, so dass ihr Dickendurchmesser hinter dem Breitendurchmesser zurücksteht. Die Füllung der Körperchen kann so weit gehen, bis der Dickendurchmesser gleich dem Breitendurchmesser wird. Eine Oberflächenvergrößerung findet hierbei nicht statt.

Eine Aufblähung der Körperchen scheint auch bei stärkerer Durchfeuchtung des dieselben umgebenden Gewebes einzutreten.

Die Anlagerung der Lamellenkörperchen im Mesenterium der Katze an grössere Gefäße ist eine so innige, dass wahrscheinlich bei starker Füllung der Gefäße auf die Oberfläche der Körperchen ein Druck ausgeübt wird.

Der Bau, die Lage und die Versuchsergebnisse sprechen dafür, dass die Lamellenkörperchen Blutdruckregulatoren sind.

Wien, Anfang März 1911.

### Literaturverzeichnis.

1. Grosser, O.: Zur Anatomie und Entwicklungsgeschichte des Gefäßsystems der Chiropteren. Anat. Hefte, H. 55, 1901.
2. Henle, J. und Kölliker, A.: Über die Pacinischen Körperchen an den Nerven des Menschen und der Säugetiere. Zürich 1844.
3. Herbst, G.: Die Pacinischen Körper und ihre Bedeutung. Ein Beitrag zur Kenntnis der Nervenprimitivfasern. Göttingen 1848.
4. Key, A. und Retzius, G.: Studien in der Anatomie des Nervensystems. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 9, 1873.
5. Kölliker, A.: Handbuch der Gewebelehre des Menschen. Bd. I, 1889.
6. Merkel, Fr.: Über die Endigungen der sensiblen Nerven in der Haut der Wirbeltiere. Rostock 1880.
7. Michailow, S.: Die Struktur der typischen Vater-Pacinischen Körperchen und ihre physiologische Bedeutung. Folia neuro-biolog., Bd. II, 1909.
8. Rainer, Fr. J.: Sur l'existence d'un type géant de corpuscule de Pacini. Compt. rend. Soc. biol. Paris, T. 67, 1909.
9. Rauber, A.: Untersuchungen über das Vorkommen und die Bedeutung der Vaterschen Körper. München 1867.
10. Retzius, G.: Die Pacinischen Körperchen in Golgischer Färbung. Biolog. Untersuch., N. F., Bd. 6, 1894.
11. Derselbe: Zur Frage von der Endigungsweise der peripherischen sensiblen Nerven. Biolog. Untersuch., N. F., Bd. 8, 1898.
12. v. Schumacher, S.: Über das Glomus coccygeum des Menschen und die Glomeruli caudales der Säugetiere. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 71, 1907.
13. Stöhr, Ph.: Lehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen. 13. Aufl., 1909.
14. Thoma, R.: Über die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von den mechanischen Bedingungen des Blutumlaufes. II. Das Verhalten der Arterien in Amputationsstümpfen. Virchows Arch., Bd. 95, 1884.
15. Van de Velde, E.: Die fibrilläre Struktur der Nervenendorgane. Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiok., Bd. 26, 1909.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel VIII.

(Sämtliche Abbildungen sind mit dem Prisma entworfen.)

- Fig. 1. Zentraler Anteil eines Querschnittes durch ein Lamellenkörperchen aus dem Mesenterium einer verbluteten Katze. 10% Formalin, Delafield'sches Hämatoxylin, Eosin. Vergr. 680fach. A = zentraler Achsenzylinder, I = Innenkolben, gS = gemeinsamer Spaltraum, begrenzt von den Kanten der Halblamellen des Innenkolbens und der innersten kontinuierlichen Lamelle, kL = innerste kontinuierliche Lamelle, K = Kern im gemeinsamen Spaltraum, L = Lamellenräume, S = Spalträume.

- Fig. 2. Zentraler Anteil eines Querschnittes durch ein Lamellenkörperchen aus dem Mesenterium von derselben Katze wie Fig. 1. Behandlung, Vergrößerung und Bezeichnungen wie in Fig. 1. Die Kanten der inneren Halblamellen des Innenkolbens berühren sich, so dass an dieser Stelle statt eines gemeinsamen Spaltraumes eine Art Naht entsteht.
- Fig. 3. Schrägschnitt durch ein Lamellenkörperchen aus der Nähe des Glomus coccygeum eines jungen Weibes. 10% Formalin, Delafield'sches Hämatoxylin, Eosin. Vergr. 250 fach. Alle Kapillaren des Lamellenkörperchens enthalten rote Blutkörperchen.
- Fig. 4. Längsschnitt (etwas seitlich vom Achsenzylinder) durch ein Lamellenkörperchen aus dem Schwanz eines *Macacus rhesus*. Zenker'sche Flüssigkeit, Delafield'sches Hämatoxylin, Eosin. Vergr. 85 fach. Drei längs getroffene Kapillaren = K im basalen Achsenteil, mehrere im Bindegewebe eingebettete Querschnitte von Kapillaren in der Gegend des distalen Poles und Durchschnitte durch Kapillaren an verschiedenen anderen Stellen des Körperchens.
- Fig. 5, 6, 7 und 8. Lamellenkörperchen aus dem Mesenterium der Katze. Gefäße mit Berlinerblau injiziert; 10% Formalin mit Xylol aufgehellt, ungefärbt. Vergr. 85 fach. Arterien (= A) dunkelgrau, Venen (= V) und Kapillaren schwarz. Die Abbildungen zeigen die innige Lagebeziehung der Lamellenkörperchen zu den Gefässen. Die Binnengefäße der Körperchen (= K) sind nur in Fig. 7 gut gefüllt, teilweise auch in Fig. 5.
- Fig. 5. Zeigt ein Körperchen, das ausser Blutgefässen auch einem grösseren Lymphgefäss (= L) innig anliegt.
- Fig. 6. Zwei unmittelbar einander angelagerte Körperchen. Zwischen den Berührungsflächen zieht eine grössere Arterie und Vene.
- Fig. 7. In kleiner Entfernung von der Basis des Körperchens sind zwei arterio-venöse Anastomosen (= An) sichtbar. Von dem in der Nähe der Basis des Körperchens gelegenen Kapillarnetz zweigt das Binnengefässnetz des Körperchens (= K) ab. In diesem erkennt man deutlich eine etwas stärkere Schlinge, die bis zum zentralen Achsenteil des Körperchens reicht.
- Fig. 8. Arterie und Vene liegen so innig dem Körperchen an, dass sie dessen Oberflächenkrümmung mitmachen.
- Fig. 9. Längsschnitt durch ein Lamellenkörperchen aus dem Mesenterium der Katze. Gefässinjektion mit Berlinerblau. 10% Formalin, Delafield'sches Hämatoxylin, Eosin. Vergr. 170 fach. Reichliche Kapillaren nicht nur im proximalen Achsenteil, sondern auch an anderen Stellen in den Lamellenräumen. K = Kapillarschlinge, die bis gegen die Basis des Innenkolbens reicht. A = zentraler Achsenzylinder, I = Innenkolben, S = Spaltraum zwischen Innenkolben und innerster kontinuierlicher Lamelle. iL = innerste, dicht gelagerte kontinuierliche Lamellen.

Aus der Prosektur des Krankenhauses Balachany (Baku).

## Studien über den Bau und das Wachstum der Nervenzellen.

Von

M. Mühlmann.

Hierzu Tafel IX.

Die Entwicklung der Nervenzelle ist vielfach Gegenstand der Untersuchung gewesen. Dabei wurde die Aufmerksamkeit hauptsächlich auf die Bildung der Nervenzelle aus dem indifferenten Zustand gerichtet. Weniger bekannt ist das Wachstum der Nervenzelle von dem Moment an, als sie den indifferenten Zustand bereits hinter sich hat und zu einem Bestandteil des Nervensystems geworden ist. Folgende Untersuchung hat den Zweck diese Lücke auszufüllen. Als Untersuchungsobjekte dienten Nervenzellen vom Rind, Mensch, Schaf, Kaninchen und Meer-schweinchen. Von allen diesen Tieren wurden Embryonen von möglichst frühem Alter an, aber mit bereits ausgebildeten Nervenzellen in verschiedenen Entwicklungsstadien bis zum erwachsenen Alter hin der Untersuchung unterzogen. Die Verhältnisse bei allen diesen Säugetieren erwiesen sich ziemlich gleich. Da die grösste Zahl der untersuchten Embryonen dem Rind angehörte, so halten wir uns bei der Darstellung der Untersuchungsergebnisse hauptsächlich an dieses Tier.

Die Tiere wurden sofort nach dem Schlachten längs der Wirbelsäule zerlegt, so dass Spinalganglien und Rückenmarksstücke erwachsener Tiere etwa 30 Minuten nach dem Tode derselben in die gewünschte Fixierflüssigkeit gebracht wurden. Embryonen bekam ich etwa 20 Minuten nach dem Tode der Mutter. Vom Schaf und den übrigen untersuchten Tieren konnte das Material erst in einem kurzen Intervall nach dem Tode des Tieres zur Untersuchung gelangen.

Die Objekte wurden in Sublimat, Zenkerformol oder Orthscher Flüssigkeit fixiert, mit Böhmers, Hansens, Heidenhains Hämatoxylin, Giemsa's Methylenazureosinmisch<sup>1)</sup> und Biondis Dreifarbenmisch<sup>2)</sup> ge-

<sup>1)</sup> Das Giemsa gemisch wurde in 5% Lösung gebraucht, die Präparate darin 24 Stunden gelassen, dann mit Alkohol entfärbt. Manchmal wurde ein minimaler vorheriger Zusatz von Essigsäure erforderlich.

<sup>2)</sup> Biondis Lösung wurde in üblicher starker Verdünnung mit gleichfalls geringem Essigsäurezusatz gebraucht. Stetige Kontrolle des Papierfleckens.

färbt, sowie auch in Flemmings Lösung fixiert oder nach Marchi bearbeitet. Spezielle mikrochemische Untersuchungen, welche angewandt wurden, finden an entsprechender Stelle Besprechung. Die Studien der Neurofibrillenentwicklung haben wir unterlassen, da hierüber für die Fötalperiode eingehende Untersuchungen von Bielschowsky und Brodmann, Gierlich und Herxheimer und Held vorliegen. Ich unterlasse auch eine Literaturübersicht über den Bau und die Zusammensetzung des Kernes, welcher in der vorliegenden Untersuchung hauptsächlich in Betracht kam, weil das meiste, was bezüglich desselben bekannt ist, nicht die Nervenzelle, sondern hauptsächlich die Eizelle betrifft, und darüber gibt es eingehende Übersichten in den Monographien von O. Hertwig, M. Heidenhain, Ogneff, Ruzicka, Zaccharias, Carnoy und Lebrun, Montgomery und anderen. Das ganze, was vom Kern der Nervenzelle bekannt ist, findet unten Berücksichtigung.

### Rind.

Nachdem die Untersuchung beendet war, liessen sich in verschiedenen Wachstumsperioden des Organismus eigentümliche Veränderungen nachweisen, die die Einteilung des embryonalen Wachstums in mehrere Stadien als zweckmässig erwiesen. Die folgenden vier Stadien, nach welchen die Darlegung der Untersuchungsergebnisse geordnet ist, entsprechen etwa denjenigen eines kleinen, mittelgrossen, grösseren und grossen Embryo.

### I. Stadium.

Von kleineren Embryonen (2—6 cm) wurden 13 Exemplare<sup>1)</sup> untersucht. Die Befunde bei ihnen sind ziemlich gleichartig, weshalb sie zusammen geordnet werden.

Im Hämatoxylineosinpräparat ist das Protoplasma rot, leicht gekörnt, der Kern nimmt etwa  $\frac{2}{3}$  der Grösse des Zelleibes ein, ist rund, durch einen scharfen Rand vom Protoplasma abgegrenzt. Der Kern enthält zahlreiche dunkelviolet getriebte Körnchen, von denen mehrere sich durch ihre Grösse auszeichnen. Wir wollen die letzteren zunächst alle als Kernkörperchen, Nukleolen, bezeichnen. Sie treten in verschiedener Zahl auf, selten in der Einzahl, meist drei, vier und fünf. Manchmal lassen sich auch sechs und sieben Nukleolen zählen. Die Nukleolen sind meist gleichgross, besonders wenn sie in grösserer Zahl auftreten, manchmal ist ein Körperchen grösser als die übrigen. Dies ist am häufigsten der Fall, wenn ein Kernkörperchen, und das ist

<sup>1)</sup> Davon 1 à 2 cm, 3 à 2,5 cm, 1 à 3 cm, 1 à 3,5 cm, 1 à 3,7 cm, 1 à 4 cm, 1 à 4,5 cm, 1 à 5 cm, 2 à 5,5 und 1 à 6 cm.

das grössere, mehr zentralwärts liegt, die übrigen peripherisch im Kern. Es ist eine ziemlich gewöhnliche Erscheinung, dass die Körperchen im Kern randständig sind, gewissermassen als Verdickung des Kernrandes erscheinen. Ihre Form ist dann nicht selten halbmondförmig, kappenartig. Sonst ist die Form des Kernkörperchens ziemlich verschieden, selten vollkommen kreisrund. Eine nähere Struktur lässt sich in den Nukleolen wegen ihrer Kleinheit nicht wahrnehmen. Ihr Durchmesser übersteigt kaum 0,001 mm. Im Kern lassen sich manchmal violette (durch Alaunhämatoxylin) oder schwarze (durch Eisenhämatoxylin) in Fäden geordnete Kügelchen oder Stäbchen unterscheiden, welche die Nukleolen untereinander verbinden.

Das Eisenhämatoxylinpräparat, in welchem das Protoplasma vollständig entfärbt ist und als homogene grauliche oder spärlich gekörnte Masse erscheint, bringt die Nukleolen am schärfsten in Form von schwarzen Körnern hervor. Die Zahl, Lage, Grösse und Form der Körperchen ist hier gleichfalls besser zu übersehen, als in anders gefärbten Präparaten (Fig. 1).

Bei Giemsa-Färbung ist das Protoplasma bläulich, der Kern rötlich, die Kernkörperchen bläulichviolett. Es lassen sich diese Nuancen nicht immer schön hervorbringen, und die rote Farbe tritt oft zurück. Niemals werden die Körperchen in derselben grossen Anzahl wie im Hämatoxylinpräparat mitgefärbt.

Bei Biondifärbung ist das Protoplasma rötlich, im Kern tritt die grüne Farbe in den Vordergrund. Es lässt sich gut wahrnehmen, dass die grüne Farbe nicht durch die gleichmässige Färbung aller Kernteile hervorgebracht wird. Die geringe Grösse dieser gefärbten Teile lässt sie aber nicht immer distinkt abgrenzen und manchmal ist der Kern diffus grün gefärbt (Fig. 2a). Gewöhnlich aber scheint ein spärlich rötliches oder ungefärbtes Netz im Kern vorzuliegen, in dessen Knoten grüne Körner eingelagert sind (Fig. 2b), diese grünen Körner entsprechen den Nukleolen. Allerdings lassen sich niemals diese grünen Körperchen in derselben Menge nachweisen, wie im Hämatoxylinpräparat. An einem Präparat konnte ich feine grüne unregelmässig gefärbte Fäden unterscheiden, die die Nukleolen miteinander verbanden.

Wir sehen also, dass nicht alle Färbemittel die verschiedenen Bestandteile der Nervenzelle gleich tingieren. Nur die Hämatoxylin-



präparate liefern gleiche Bilder, mag es Hansens, Böhmers oder Eisenhämatoxylin sein. Es treten da im Kerne mehrere grössere Körner von verschiedener Form und zahlreiche kleinere meist rundliche Körnchen auf. Alle sind gleich gefärbt und stellen also die chromatische Substanz des Kernes dar. Gemäss dem üblichen Gebrauch müssen wir die grösseren als Nukleolen bezeichnen, die anderen einfach als Chromatinkörnchen. In den Nukleolen lässt sich vorläufig keine Differenzierung unterscheiden; der Rand ist stärker als das Innere gefärbt, aber das kann einfach auch eine optische Erscheinung sein. Sowohl die Chromatinkörnchen, wie die Nukleolen sind keineswegs kreisrund, sondern von sehr variabler Form, die sich der runden nähert.

Die Metallverbindungen des Hämatoxylins färben hauptsächlich basophile Substanzen, sie können aber mitunter auch oxyphile Substanzen tingieren. Es wäre also auf Grund des Hämatoxylinpräparates unrichtig, auf die Natur der gefärbten Körnchen zu schliessen. Carnoy und Lebrun führten ausgedehnte Untersuchungen über die Natur der Kernsubstanzen im Batrachierei aus und erklären die darin beobachteten Nukleolen gegenüber den Untersuchungen von Zaccharias u. a. für nukleinhaltig. Diesen Standpunkt teilt mit einigen Einschränkungen auch Lubosch. Die Autoren geben zwar an, dass sie sowohl Hämatoxylin-, als Methylgrünfärbungen anwendeten, aber aus den Schilderungen und Zeichnungen Carnoys und Lebruns ist deutlich zu ersehen, dass sie ihre Schlüsse aus Hämatoxylinpräparaten zogen. Die Untersuchungen an den Nervenzellen zeigen mit Evidenz, dass die Methylgrünpräparate von den Hämatoxylinpräparaten insofern abweichen, als nicht alles Chromatin vom Methylgrün angegriffen wird. Es wurde eine geringere Körnerzahl durch Biondis Gemisch grün gefärbt, somit sind nicht alle Chromatinkörner basophil. Wir wissen andererseits nach den Untersuchungen von Pappenheim, dass Methylgrün die ganz spezifische Eigentümlichkeit besitzt, aus allen sonstigen chromophilen Substraten bloss Nuklein zu tingieren. Damit ist aber nicht gesagt, dass alles, was von Methylgrün nicht tingiert wird, nicht basophil sein kann. Nuklein wird von stark alkalischem Methylgrün dissociert, bei Anwendung aber von anderen Basengrundlagen lassen sich, wie die Untersuchungen von Mosse zeigten, noch andere basophile Substanzen tingieren, die somit

als schwächer basophil erscheinen. Die von mir zu diesem Zwecke angewendete neutrale Methylenazurosinlösung in der Form von Giemsa's Gemisch hat die Verhältnisse nur insofern aufgeklärt, als sie die Natur des Protoplasmas und des Kernes der embryonalen Nervenzelle als oxyphiler Substanz deutlich zum Vorschein brachte. Die durch das Hämatoxylin tingierten Kernkörperchen sind nicht alle durch Giemsa gefärbt worden; die gefärbten zeigen eine violette Farbe, also ein Gemisch von oxy- und basophilen Substanzen.

Nun fragt es sich, wie können wir die erhaltenen Färbungsverhältnisse auf die Frage nach dem Nukleingehalt der Chromatinkörper des Kernes anwenden? Den einzigen Anhaltspunkt gibt die Baso- und Oxyphilie der Farbstoffe, resp. der Kernsubstanzen, und da steht die Sache jetzt so, dass zu den Nukleinsubstanzen dasjenige gerechnet wird, was stärker basophil ist. Dazu gehören die das Methylgrün aufnehmenden Substanzen. Dann wird in der jungen Nervenzelle nur ein sehr geringer Teil nukleinhaltig sein und zwar ein oder zwei Kernkörperchen. Das einzige Mittel, diese Frage auf mikrochemischem Wege zu lösen, ist die Benutzung des Verdauungsversuches und die Probe der Löslichkeitsverhältnisse der Zellbestandteile in Säuren etc.

Die Anstellung der Verdauungsproben mit den Elementen des Zentralnervensystems sind insofern nicht ganz einfach, weil der Verdauungssaft nicht leicht ins Innere der Nervenzelle einzudringen scheint: wenigstens muss ich so aus der Tatsache schliessen, dass zahlreiche von mir behufs Entscheidung mancher biochemischen Fragen bezüglich des Baues der Nervenzelle angestellte Verdauungsversuche sehr ungleichmässig ausfielen. Wenn ich aus allen Versuchen den Durchschnittsschluss ziehen darf, so hat sich immerhin ein grosser Unterschied zwischen dem Verhalten der jungen und alten Teile gegenüber dem Verdauungssaft erwiesen. Während der künstliche Magensaft in der erwachsenen Zelle innerhalb 24 Stunden den Kern samt dem Kernkörperchen auflöst (s. u.), bleiben beim 8 cm grossen Embryo alle Teile der Kerne der Nervenzellen ziemlich gut erhalten. Wir haben also kein Recht; den embryonalen Nukleolen in diesem Stadium die nukleinige Natur abzusprechen und können die Methylgrünfärbung nicht für ein ausreichendes Mittel zur Unterscheidung der nukleinhaltigen und nukleinlosen Teile ansehen,

da ja nicht alle Kernteile gleichmässig vom Methylgrün tingiert wurden. Wohl aber kann das Verhalten der Substanzen zu diesem Farbstoff als ein Differenzierungsmittel dienen für die Abschätzung der Beziehung der Substanzen zum Nuklein. Da die Basophilie nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse vom Reichtum an Nukleinsäure abhängt, so ist die Stärke der Basophilie ein Zeichen der Höhe des Gehaltes an Nukleinsäure oder der Bindung derselben mit Basen. Die Tinktion mit Methylgrün bedeutet wohl entweder einen reicheren Gehalt an Nukleinsäure oder eine schwächere Bindung derselben. Dass Nuklein auch den methylgrünnegativen Teilen nicht fehlt, zeigen die Verdauungsversuche. Das Löslichkeitsvermögen in 0,2 — 3% Salzsäure wenigstens innerhalb von ein bis zwei Stunden entspricht dem Verdaulichkeitsvermögen dieser Substanzen. Das Verhalten der Körner bei der Giemsa-Färbung bestätigt gewissermassen die mikrochemische Reaktion. Die violette Färbung der Nukleolen müssen wir im Sinne Mosses deuten, dass die methylgrünlosen Körner schwächer alkalisch sind. Dem Gesagten zufolge können wir den Schluss ziehen, dass die methylgrünnegativen aber methylenblaupositiven Körner entweder weniger Nuklein enthalten oder die Nukleinsäure darin stärker gebunden ist, weshalb sie das Methylgrün nicht aufnehmen.

Wir haben somit zweierlei oder vielmehr dreierlei Chromatinkörner im Kerne der Nervenzellen zu unterscheiden. Erstens die meist grösseren, in der Zahl von eins, zwei, seltener drei, welche vom Methylgrün tingiert werden und also nukleinreicher sind, oder die Nukleinsäure am schwächsten gebunden enthalten. Wir können sie nicht mit den gebräuchlichen Terminis klassifizieren: sie gehören zwar zu den Nucléoles nucléiniens Carnoy's und Lebruns, aber auch die von ihnen sich unterscheidenden übrigen Körner sind gleichfalls nukleinhaltig. Wir wollen sie als Primärnukleolen bezeichnen. Die übrigen grösseren Körner, welche von Methylgrün nicht gefärbt werden, wohl aber Hämatoxylin und Methylenblau aufnehmen, wollen wir als Sekundärnukleolen nennen. Den auf der Hand liegenden Namen „Paranukleolen“ möchte ich für dieses Entwicklungsstadium deshalb nicht gebrauchen, weil damit nukleinlose Bestandteile des Kernes bezeichnet werden. Schliesslich die kleineren Teile, welche nur vom Hämatoxylin gefärbt werden und im

ganzen Kernraum punktförmig zerstreut sind, wollen wir als Kernkörnchen bezeichnen. Sie sind möglicherweise nur chromatische Ablagerungen in den Knoten des Plastinnetzes. Ob sie auch Methylgrün aufnehmen, ist wegen der Kleinheit dieser Elemente nicht mit Sicherheit zu sagen. Es ist also immerhin evident, dass Carnoys und Lebruns Behauptungen bezüglich der nukleinhaltigen Natur der Nukleolen nicht allein für Eier, sondern auch für Nervenzellen zu Recht bestehen, dass in einem gewissen Stadium der Entwicklung die Nukleolen derselben wirklich zu den „Nucléoles nucléinières“ gehören.

## II. Stadium.

Hierzu gehören sechs Embryonen von  $7\frac{1}{4}$  bis 14 cm Länge.<sup>1)</sup> Das Verhalten der verschiedenen Teile der Nervenzellen zu den Farbstoffen ist bei ihnen ziemlich gleichartig. Doch gleicht es nicht dem Verhalten derselben bei den kleineren Embryonen der ersten Reihe.

### Protoplasma.

Das Protoplasma der Nervenzellen ist im Hämatoxylinpräparat etwas stärker und fleckig, allerdings undeutlich und unförmig gefärbt, im Eisenhämatoxylin ist eine randständige Körnelung zu verzeichnen. Somit sehen wir hier die erste Andeutung der Nisslschollen.

Die biologische Bedeutung der Nisslschen Körperchen ist bis jetzt noch in Dunkel gehüllt. Es wird ihnen eine nervöse Funktion ziemlich allgemein abgesprochen und eine trophische zugeschrieben. Es ist aber selbst ihre Präexistenz nicht durchaus festgestellt. Als ich vor einigen Jahren in einem Vortrag in der Deutschen Pathol. Gesellschaft die Ansicht von Chenzinsky vertrat, wonach die Tigroidsubstanz keine präexistenten Gebilde darstellen sondern nur Knotenpunkte an der Stelle der Neurofibrillenkrenzungen, in welchen Farbstoffe sich leichter ablagern, wurde mir von Schwalbe und Schridde erwidert, ich wäre im Irrtum. Ich habe mich seit jener Zeit mit dieser Frage eingehend befasst und kann doch den Standpunkt nicht aufgeben, dass die Nisslkörper keine präexistenten Gebilde der Nervenzelle darstellen. Es stehen hier bekanntlich zwei Ansichten schroff gegenüber. Ein Teil der Autoren glaubt die Tigroid-

<sup>1)</sup> 2 à  $7\frac{1}{4}$  cm, 1 à 8 cm, 2 à 11 cm und 1 à 14 cm.

substanz in der lebenden Zelle gesehen zu haben (v. Lenhossék, Obersteiner); dagegen glauben Ziehen und Held, dass sie sich beim Absterben der Zelle bilde. Bethe u. a. halten es für möglich, dass sie dank ihrem Brechungsvermögen in der frischen Zelle unsichtbar ist und die beim Absterben der Zelle zustandekommenden Änderungen des Brechungsvermögens verschiedener Zellteile sie zum Vorschein bringt. Nissl spricht sich nicht ganz bestimmt aus, aber er schreibt mit anderen dieser Frage keinen grossen Wert zu, da er nur dem Äquivalentbilde, welches nach ganz bestimmter Bearbeitung der Nervenzelle entsteht, eine anatomische und pathologische Bedeutung zukommen lässt. Ich bin sehr geneigt, mich Ziehens Ansicht aus folgenden Gründen anzuschliessen:

Die morphologische Natur der Tigroidsubstanz entspricht nicht geformten lebenden Zellteilen. Für solche ist die Inkonstanz der Form, die Variabilität charakteristisch. Ein lebender Zellteil bewahrt nicht, wie die Tigroidschollen, ständig dieselbe Form bei verschiedenen Individuen, in verschiedenem Alter, unter verschiedenen physiologischen Umständen. Die Tigroidsubstanz ändert ihre Form nur unter pathologischen Umständen, bei der Desintegration der Zelle. Unter physiologischen Umständen verhält sie sich ziemlich gleich, abgesehen von Reiz- und Ermüdungszuständen, welche den Aggregatzustand der ganzen Zelle ändern und passiv die Tigroidsubstanz mit begreifen. Aber auch bei dieser Änderung ihrer Form verliert die Tigroidsubstanz nicht oder kaum eine andere Eigenschaft, welche an lebenden Teilen gleichfalls unbekannt ist, nämlich das gesetzmässige Verhalten der einzelnen Schollen zueinander. Die Schollen sind beinahe mathematisch genau gegeneinander abgegrenzt (besonders gut an Rinderrückenmarkszellen zu sehen) und hängen in ihrer Anordnung nur von der Zellkonstruktion und den Fortsatzrichtungen ab. Alle Schollen sehen ziemlich gleich aus, und wenn Abweichungen in dieser Hinsicht zu konstatieren sind, so hängen sie von der Lage derselben am Zentrum oder an der Peripherie der Zelle, also von äusserer Beschränkung und nicht von der inneren Struktur der Schollen ab; diese Abweichungen ändern nicht die allgemeine Konfiguration ihrer Form und die Gruppierung der Körnchen, aus welchen die Schollen bestehen; man sieht also, dass die Schollen hie und da zusammengedrückt, resp. ausgezogen



sind, dass die Formänderung also passiv ist. Eine derartige kristallartige Anordnungsweise passt nicht für lebende Zellteile, wenn man unter solchen selbständige entwicklungsfähige Teile, wie wir sie am Kern, an den Fortsätzen kennen, zu verstehen hat.

Wenn man die Nervenzelle der Trypsinverdauung aussetzt, so löst sich alles darin auf, mit Ausnahme der Neurofibrillen. Nach der Silberimprägnation bekommt man dann das schönste Bild der Neurofibrillen: die leeren Lücken zwischen den Neurofibrillen geben das Bild der Nisslschollen (Fig. 3). Am besten empfehle ich dazu folgendes Verfahren: dünne Ochsenrückemarkscheiben auf einen Tag in 5% Formalin, auf drei Tage in Trypsinlösung mit Chloroformzusatz, darauf in 12% Formalin, Gefrierschnitte und weitere Bearbeitung nach Bielschowsky. Mencl will bei der Neurofibrillenimprägnation gleichsam ein negatives Bild der „tigroiden Achsen“ Studnickas bekommen haben, glaubt aber den Verlauf der Neurofibrillen von der Lage der Nisslschollen abhängig zu machen. Er gibt ja selbst die Möglichkeit zu, dass die Neurofibrillen primär, die Nisslschollen sekundär auftreten: es ist dann nicht einzusehen, weshalb sich die ersteren in ihrer Lagerung den anderen unterordnen müssen, um so mehr als die Resistenz der Neurofibrillen grösser ist als diejenige der Nisslschollen.

Die vorgeführten Tatsachen lassen uns die Nisslschollen als eine gleichmässig in der Zelle aufgelöste Masse vorstellen, welche die freien Räume zwischen den Neurofibrillenbündeln einnimmt, beim Absterben eine Art Gerinnung erfährt und so einen Abguss des Neurofibrillengitters liefert. Diese Vorstellung wird wohl im Einklange mit den Tatsachen stehen, die auch Bethe bei seinen Untersuchungen dieser Frage gewann und die auch aus den Schilderungen Ramon y Cajals zu erschliessen sind. Bezüglich der chemischen Natur der Nisslschollen wissen wir recht wenig. Nach Macallum und Scott enthalten dieselben Eisen und Phosphor und reihen sich demnach den Nukleinsubstanzen an. Scott und Holmgren glauben, Basichromatin trete aus dem Kern der Nervenzellen in das Cytoplasma derselben hinein. Sollen die Bilder, auf welche die Autoren sich beziehen, eine solche Deutung der Tatsachen zulassen, so kann dies nur für ein gewisses Entwicklungsstadium richtig sein. Denn in der erwachsenen Zelle ist ein grosser Haufen von Chromatin da,



welchen man sich schon deshalb nicht als aus dem Kern hergekommen vorstellen kann, da im Kern der erwachsenen Nervenzelle beinahe kein Chromatin vorhanden ist. Man müsste dann einen fortwährenden Zufluss von Chromatin aus dem Kern zulassen, welches nicht verbraucht wird. Dann müsste Chromatin zu einem Rückstandsmaterial werden. Für eine solche Annahme gibt es weder hier, noch in der Biologie überhaupt Anhaltspunkte. Das Chromatin der Nisslschollen entspricht jedenfalls nicht dem Nuklein, wie manche geneigt sind anzunehmen. Die Verdauungsversuche fallen hier ebenso schwerdeutig aus, wie vom Kern, was die Verschiedenartigkeit der Angaben der Autoren erklärt. Ich habe hier zwar ungleiche Ergebnisse erhalten; da man aber nach dem Verdauungsversuche Schnitte bekommen kann, an welchen keine Nisslfärbung zu erhalten ist, darf geschlossen werden, dass der Verdauungssaft die Schollen auflösen kann. An nicht ganz frischen Nervenzellen, sowie an formalinisierten lassen sie sich nach dem Verdauungsversuch gut färben; da haben wir wohl dieselbe noch nicht erklärte Erscheinung, welche Ernst an den Radspeichenfiguren der Nervenfasern bekam, wo die Trypsinverdauung nach Formalinhärtung sie besser darstellen lässt, also ohne dieselbe.

Gleiche Schwierigkeiten zeigt das Verhalten der Nisslschollen zum Methylgrün. Trotz entgegengesetzter Angaben (Rosin) fand ich keine Konstanz in diesem Verhalten. Beim Ochsenembryo, sowie beim Kaninchen konnte ich mittels der Biondifärbung regelmässiger die Methylgrüntinktion der Nisslschollen erhalten, beim erwachsenen Rind und beim Menschen selten.

Steht also die Natur der Nisslschollen noch im Unklaren, so ist meiner Ansicht nach von Bedeutung die Tatsache der Beziehung derselben zu Neurofibrillen, welche Beziehung schon von anderen Autoren (Ramon y Cajal u. a.) angedeutet wurde. Die Mannigfaltigkeit der Schollenbilder an verschiedenartigen Nervenzentren wird dann durch die Mannigfaltigkeit der Neurofibrillenstrukturen an diesen Zentren bedingt sein, umgekehrt gleichartige Nisslbilder sehen wir an Nervenzellen derselben Region, wo die Neurofibrillen adäquate Richtungen einschlagen. Das erste Erscheinen der Tigroidsubstanz in unserem zweiten Embryonalstadium des Rindes hängt damit zusammen, dass in diesem Stadium das erste Neurofibrillenbild zustande kommt.

### Kern.

Der Kern der Nervenzelle (Fig. 4), welcher etwa die Hälfte der Zelle einnimmt, besteht im Hämatoxylineosinpräparat, ebenso wie in der ersten Embryonenreihe, aus einer rötlichen Grundlage, in welcher violette Körnchen netzförmig reichlich zerstreut sind, die Rötung ist aber intensiver als diejenige des Protoplasma und unter den Körnchen treten die grösseren nicht in ebenso reichlicher Zahl auf, wie bei den kleineren Embryonen, und zwar treffen wir häufiger ein bis vier Körperchen, seltener fünf und sechs, am häufigsten ist die Zahl drei vertreten. Dann lässt sich ein Unterschied in bezug auf die Grösse der Körperchen in dem Sinne wahrnehmen, dass eins gewöhnlich die übrigen überwiegt. In den grösseren Kernkörperchen lässt das Hämatoxylineosinpräparat eine deutliche Struktur konstatieren, indem sie aus einer homogenen rötlichen Grundlage bestehen, welche von einer violetten Kugel dicht umgeben ist; dieser violette Rand enthält eine stärkere Substanzverdickung, welche die Hämatoxylinfärbung aufnimmt. Im Eisenhämatoxylinpräparat kann man nicht selten eine kettenförmige Verbindung zwischen den einzelnen Kernkörperchen konstatieren, wobei die Ketten aus kurzen Stäbchen bestehen (Fig. 5).

Das Giemsapräparat lässt eine Andeutung von Tigroidsubstanz im Zelleib, eine indifferente Färbung der Kernsubstanz und eine gleichmässig blaue Durchtränkung aller Kernkörperchen mit Ausnahme der Kernkörnchen hervortreten.

Die Differenz in der Farbstoffverwandtschaft zwischen den verschiedenen Körperchen tritt am deutlichsten im Biondipräparat auf, wo nur die grösseren Körperchen (eins, zwei, selten drei) von Methylgrün gefärbt werden. Das Protoplasma ist hier rot gefärbt und die Kernmasse besteht aus einem indifferenten Netz, welches durch die intensive Färbung der grossen Körperchen einen grünen Schimmer bekommt. Die kleinen Körperchen (Sekundärnukleolen), sowie die Körnchen bleiben ungefärbt, oder sind in rötlichem Ton homogen verwischt.

Im gefärbten Nukleolus des Biondipräparates, besonders wo er einzeln im Kern vertreten ist, lässt sich an entsprechenden Schnitten eine weitere Differenzierung konstatieren: der Nukleolus erscheint nicht durchweg grün gefärbt, sondern an vielen Schnitten nur in der Peripherie. Er besteht dann aus einem grünen Ring,

welcher eine indifferent gefärbte Masse umgibt (Fig. 6). Am grünen Rande ist oft eine ebenso gefärbte punktförmige Verdickung zu sehen. Manchmal ist nicht der ganze Rand grün gefärbt, sondern nur ein Teil desselben. Da an vielen Nukleolenschnitten nicht der grüne Rand, sondern nur seine punktförmige Verdickung nachweisbar ist, und an anderen Zelldurchschnitten statt dessen eine diffus grüne Färbung der Nukleoli vorliegt, so muss man sich vorstellen, dass die methylgrünpositive Masse nicht kegelförmig den Nukleolus umgibt, sondern ihn schalenartig, dachförmig bedeckt.

Die nukleinen Schollen am Rande der Nervenzellnukleoli wurden zuerst von Levi bei niederen Wirbeltieren gesehen. Ziehen und Marinesco bestätigen den Befund. Ramon y Cajal, sowie Lenhossék haben diese chromatische Decke an den Nukleolen der menschlichen Nervenzellen nicht bestätigen können. Das könnte daher kommen, dass die letzteren Forscher Nervenzellen erwachsener Leute und von Kindern höheren Alters untersuchten, denn in einem gewissen Stadium der embryonalen Entwicklung, ebenso wie im ersten Jahresalter konnte ich die nukleinhaltige Hülle der Nukleolen beim Menschen ebensogut nachweisen, wie beim Rinderembryo. Ich glaube durch das Vorhergehende genügend klar gelegt zu haben, dass ich unter der nukleinhaltigen Hülle den Methylgrün aufnehmenden Ring verstehe, und in dieser Hinsicht stimme ich in dieser Deutung der Methylgrünfärbung v. Lenhossék und Levi vollkommen bei. Beim Menschen ist dieser Ring sehr fein (Fig. 16), noch feiner wurde er von mir beim Schaf konstatiert, ziemlich dick ist er beim Meerschweinchen (Fig. 7), weniger dick beim Kaninchen.

Ramon y Cajal verneint die Existenz der peripherischen Konzentration des Chromatins an den Nukleolen und meint, Levis und v. Lenhosséks Beobachtungen verdankten ihre Befunde der Fixierung in Sublimat, wogegen seine Fixierung in Alkohol ein richtigeres Bild der netzförmigen Ausbreitung des Chromatins lieferte. Meiner Ansicht nach kommt die Differenz in den Beobachtungen in erster Linie von der Verschiedenheit der untersuchten Objekte her. Wie aus dieser Abhandlung ersichtlich sein wird, wandert die Nukleinverteilung im Laufe der Entwicklung von einem Kernteil in den anderen, seine Lokalisation hängt vom Alterszustand der Nervenzelle ab. Die Fixierung

spielt hierbei keine so grosse Rolle, wie Cajal meint. Eigentlich ist es etwas gewagt sowohl Alkohol als Sublimat als Fixierungsmittel für das Nervensystem zu betrachten, beide verzerren das Lebensbild der Nervenzelle beträchtlich. Durch Alkohol schrumpfen dieselben vielleicht noch stärker als nach Sublimat in konzentrierter Lösung; aber das Durchschnittsbild der Nukleinverteilung wird durch die Fixierungsart nicht gestört, indem nach beiden Fixierungsarten dieselbe netzförmige Verteilung des Chromatins, also auch des Nukleins, beobachtet werden kann. Abgesehen von diesen Erwägungen ist der nukleoinige Ring der Nervenzellnukleoli bei der Biondifärbung eine so morphologisch-typische, für ein bestimmtes Wachstumsstadium charakteristische Erscheinungsform, dass man ihn unmöglich zu den Kunstprodukten zählen kann.

Wir kehren zu den Präparaten des Rinderembryo des II. Stadiums zurück.

Wenn man die Hämatoxylinpräparate mit den Biondipräparaten vergleicht, so sieht man einen grossen Unterschied in der Färbung der Nukleolen, indem an den ersteren die Färbung des Nukleolenrandes, besonders der Verdickungen desselben (Fig. 4), beinahe stets vorhanden ist, während an den Biondipräparaten die Methylgrüntinktion dieser Nukleolenteile weniger häufig beobachtet wird. Es ist also auch hieraus zu ersehen, dass nicht der ganze Nukleolenrand stark basichromatisch ist und die chromatische Hülle der Nukleolen ausserhalb der nukleoinigen Schale nukleinlos ist.

Die Färbung des nukleoinigen Ringes, resp. der nukleoinigen Schale ist nicht die einzige Form, in welcher die Methylgrüntinktion bei der Biondifärbung der Nervenzellen im II. Stadium sich verwirklicht, an vielen Zellen lässt sich eine unbestimmte, netzartige, punktförmige, unterbrochene Tinktion des einen oder des anderen Kernteiles wahrnehmen. Trotz der Unbestimmtheit der Färbung lässt sich doch dieselbe an die Nukleolen anknüpfen. Man kann aber mittels der Methylgrünfärbung nie dieselbe Zahl von Nukleolen auffinden, welche man mittels der Hämatoxylinfärbung sieht, und da das Methylgrün gewöhnlich nur die grossen Nukleolen tingiert, die Tinktion der Nukleolenschalen gar ausschliesslich an den letzteren geschieht, so kann man für dieses Stadium noch bestimmter als für das erstere behaupten, dass

vom Methylgrün nur die Primärnukleolen gefärbt werden. Andererseits muss bemerkt werden, dass die Methylgrüntinktion, in welcher Form sie auch erscheinen mag, beinahe in jeder Zelle aufgefunden werden kann (sie ist manchmal selbst bei der stärksten Vergrösserung nur stäubchengross), und da sie nur die Primärnukleolen stempelt, so muss gefolgert werden, dass die Reduktion der Nukleolenzahl, welche in diesem Stadium im Vergleich mit dem ersteren beobachtet wird, auf Kosten der Sekundärnukleolen geschieht. Es findet also zunächst ein Schwund derjenigen Teile statt, welche nukleinärmer sind.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Untersuchung des II. Stadiums. Im Protoplasma beginnt eine schwach basichromatische Körnelung aufzutreten, die im Zusammenhang mit der Neurofibrillenbildung steht. Sie scheint nukleinfrei zu sein. Die Nukleolen nehmen an Grösse zu, an Zahl ab. Die Reduktion der Zahl findet auf Kosten der Sekundärnukleolen statt. Gleichzeitig tritt eine Differenzierung der Primärnukleolenteile ein, die nukleinreichen Teile nehmen die Peripherie, die nukleinarmeren oder nukleinlosen den inneren Raum der Nukleolen ein.

### III. Stadium.

Es wurden acht Stück von 17 — 20 cm Länge<sup>1)</sup> untersucht. Ich reihe diese an Grösse stärker wie früher voneinander sich unterscheidenden Embryonen aneinander, weil die Verhältnisse bei ihnen ziemlich übereinstimmen. Die Nisslschen Körperchen treten hier bei den grösseren Exemplaren am besten im Giemsa-Präparat hervor. Ausserdem ist jetzt im Protoplasma eine neue Erscheinung zu sehen: es sind darin hellglänzende minime Körnchen vereinzelt zerstreut. Sie sind bei ihrer Kleinheit auch mit den stärksten Vergrösserungen im ungefärbten Präparat schwer aufzufinden. Dagegen sind sie leicht nach der Fixierung in Flemmingscher Lösung oder nach Marchi, wo die Osmiumsäure dieser Körnchen schwärzt, zu sehen. Ihre Form scheint rund zu sein, die Zahl ist in diesem Stadium gering. Mit dem weiteren Wachstum der Zellen werden sie grösser, dann ist ihre Form besser erkennbar, sie sind dann unregelmässig rund, vermehren sich dabei an Zahl. Beim Erwachsenen gewinnen sie

<sup>1)</sup> 1 à 17 cm, 2 à 18 cm, 1 à 20 cm, 1 à 25 cm, 1 à 27 cm und 2 à 28 cm.



eine gelbe bis braune Beifärbung und werden als Pigmente gekennzeichnet. Die an ihnen entdeckten lipoiden Eigenschaften haben ihnen den Namen lipoiden Pigmente verliehen. Wir wollen diese Bezeichnung auch für das embryonale Stadium beibehalten, obwohl hier das pigmentierte Aussehen noch fehlt und nur die lipoiden Eigenschaften vorhanden sind. Diese lipoiden Körnchen der Nervenzellen wurden von mir nicht bei allen Embryonen des III. Stadiums gefunden, sondern nur bei einem 17, einem 18, einem 27 cm grossen. In späteren Stadien werden sie regelmässiger beobachtet.

Die übrigen Zellteile unterscheiden sich vom vorhergehenden Zustand dadurch, dass mit der Zunahme der Zellgrösse eine weitere Abnahme der Kerngrösse und der Nukleolenzahl stattgreift. Der Kern ist immerhin nicht kleiner als die halbe Zelldimension. Die meisten Kerne (Fig. 8) enthalten eine Nukleole und zahlreiche punktförmige Körnchen. Man begegnet mehrnukleoligen Kernen, aber die Zahl derselben tritt im Vergleich mit den einnukleoligen zurück. Unter den mehrnukleoligen macht sich in bezug auf die Nukleolenzahl auch eine stufenförmige Reihe bemerkbar, indem fünf Nukleolen seltener als vier, diese seltener als drei auftreten. Dabei kann man aber nicht behaupten, dass dieses Verhältnis in einem Zusammenhang mit der Grösse der Embryonen dieser Reihe steht, dass also eine stufenförmige Abnahme der Nukleolenzahl parallel mit der Grössenzunahme der Embryonen gehe. Eher kann man eine Abnahme der Nukleolenzahl bei allen Embryonen dieses Stadiums im Vergleich mit den zwei vorhergehenden Stadien konstatieren; sicher ist auch die Zahl der Nukleolen im dritten Embryonalstadium im allgemeinen grösser, als beim mehrmonatlichen Fötus, geschweige denn beim erwachsenen Tier, wo die Nukleolenzahl auf eins regelmässig reduziert ist und ein zweinukleoliger Kern nur eine Ausnahme darstellt; aber in kleinen Wachstumsgrenzen sind die Schwankungen zwischen verschiedenen Individuen sehr gross. Das sind wohl individuelle Schwankungen, die in dieselbe Reihe zu stellen sind, wie individuelle Schwankungen der Grösse, Ernährung etc. des erwachsenen Organismus, und die grösstenteils hereditärer Natur sind. Gewöhnlich werden mehrnukleolige Kerne in den Spinalganglienzellen angetroffen, viel häufiger als in den Rückenmarkszellen. Die Nukleolen sind miteinander durch chromatische



Fäden verbunden, welche aus minimen Körnchen und Stäbchen bestehen. Häufig ziehen diese kettenförmigen Fäden strahlig von dem zentralgelegenen Primärnukleolus zum Kernrand hin. Diese Ketten bilden auch das einzige den Kern ausser den Nukleolen zusammensetzende Material. Die Zwischenräume sind farblos, sie scheinen auch substanzlos zu sein. Daher das rarefizierte Aussehen der Kerne.

In den Fällen, wo mehrere Nukleolen vorhanden sind, ist gewöhnlich einer grösser, als die übrigen. Die kleineren Nukleolen zeigen keineswegs eine Rundform, wie es die grossen tun; sie nehmen oft unregelmässig eckige und stäbchenförmige Gestalten an (Fig. 9), und liegen im letzteren Falle wie Radspeichen gegenüber dem axial gelegenen grossen Nukleolus da, insbesondere bei Eisenhämatoxylinpräparaten. Nicht selten sind auch die kleinen Nukleolen zu Verdickungen der chromatischen Fäden reduziert und liegen unregelmässig im Kernraume, aber häufiger liegen sie dann direkt dem Rande des grossen Nukleolus an, an eins, zwei und drei Stellen knotenartige Verdickungen des Randes bildend. Das ist gut an Alaunhämatoxylinpräparaten sichtbar.

Die G i e m s a färbung ergibt nichts Charakteristisches. Blaue Tigroidssubstanz im Protoplasma, rötlicher Kern, blaue Nukleolen mit einem Stich ins Rötliche zentralwärts; die kleinen Nukleolen werden nicht blau mitgefärbt, ebensowenig die Ketten. In den Nukleolen scheint der periphere Teil intensiver blau gefärbt zu sein, als der zentrale.

Die Färbung mit Biondis Gemisch zeigt im Vergleich mit dem vorhergehenden Stadium keine grossen Differenzen. Im Protoplasma nur oxyphile Färbbarkeit, im Kernleib rarefizierte oxyphile Granulierung. Es lässt sich nur ein Kernkörperchen mit Methylgrün deutlich tingieren: Ein grosser Nukleolus, die übrigen Körperchen sind in der oxyphilen Granulierung verwischt. In dieser Hinsicht könnte man von einem Unterschied zwischen diesem und dem vorhergehenden Stadium reden, da dort ausser dem Primärnukleolus hier und da noch der eine oder der andere Sekundärnukleolus von Methylgrün tingiert wird, hier aber nur der Primärnukleolus. Darin finden wir wiederum dieselbe Verteilung der Nukleinsubstanz an der Peripherie des Körperchens. Je nach dem Durchschnitt treffen wir die grüne Tinktion entweder

in Form eines dünnen Ringes (wie in Fig. 17) oder von einem Kügelchen am Nukleolenrande. Manchmal ist der grosse Nukleolus im Durchschnitt diffus grün gefärbt, wobei in seinem Zentrum ein helles Körperchen auftritt, von welchem bald die Rede sein wird. Es muss aber hinzugefügt werden, dass der Befund der nukleinen Nukleolenhülle, wie überhaupt der Methylgrünfärbung hier noch unregelmässiger beobachtet wird, als im zweiten Stadium: an vielen Zellen hinterlässt das Methylgrün keine deutlichen Spuren.

Um zu entscheiden, ob in den Fällen, wo das Methylgrün den Nukleolus nicht färbt, derselbe nukleinlos ist, stellte ich Verdauungsproben an. Nach einer vierstündigen Einwirkung des künstlichen Magensaftes auf das Mark eines 22 und eines 24 cm grossen Embryos blieben die Kerne der Spinalganglienzellen mit ihrer Netzstruktur gut erhalten und in denselben konnte ein Kernkörperchen gut unterschieden werden. Zum Unterschied von den jüngeren Embryonen waren jetzt einzelne Nervenzellen stärker verändert, besonders nach einer 24stündigen Einwirkung des Magensaftes konnten in mehreren Nervenzellen der Spinalganglien keine Kerne mit ihrem Gesamtinhalt mehr gefunden werden: der Zelleib war gleichmässig destruiert. Die meisten Zellen waren jedoch noch gut erhalten, aber in den Kernen war gewöhnlich nur ein Nukleolus sichtbar. Die kleineren Nukleolen sind sowohl aus den Zellen des Rückenmarkes, als aus denjenigen der Spinalganglien verschwunden. Wir bekommen also hier einen unzweideutigen Beweis dafür, dass zwischen den Primär- und Sekundärnukleolen ein grosser chemischer Unterschied existiert. Die ersteren sind Nukleinträger par excellence. Sie werden mit der Entwicklung auf die Einzahl reduziert. Die Sekundärnukleolen sind also in der Konstitution, wie sie anfangs auftreten, vergängliche Gebilde. Sie verkleinern sich, verlieren die Nukleinreste, verwandeln sich vielleicht in nukleinlose Körner und Körnchen, oder in die methylgrünnegativen Randverdickungen der Primärnukleoli. Da wo im Kern nur ein Nukleolus vorliegt, ist es der Primärnukleolus, die Sekundärnukleolen sind also destruiert. Da wo neben dem grossen Nukleolus mehrere kleinere vorkommen, handelt es sich nicht mehr um Sekundärnukleolen, wie wir sie anfangs kennen lernten, da sie kein Nuklein mehr enthalten, sondern um Neben- oder Paranukleolen, da sie jetzt aus nuklein-

freien Eiweisskörpern bestehen. Wenn wir jetzt von einem Nukleolus sprechen, ist damit der einzige grosse Primärnukleolus gemeint.

In demselben tritt jetzt eine Erscheinung auf, welche wir im vorhergehenden Stadium nicht sahen und welche ihn von den Nebennukleolen sehr unterscheidet: es treten darin wie erwähnt glänzende kristallartige Körperchen in einer grossen Anzahl auf. Besonders schön sind sie im Biondipräparat sichtbar (vgl. Fig. 16 des IV. Stadiums). Sie sind farblos, hellglänzend; die Form ist unregelmässig eckig. Bei der Färbung mit Osmiumsäure (nach Flemming, Marchi) sind sie schwarz konturiert (vgl. Fig. 15). Es handelt sich also um das Auftreten von „Lipoidosomen“. Ich wähle diese Bezeichnung für die Fettreaktionen gebenden Körperchen im Nukleolus der Nervenzellen, um sie von den ihnen nahe stehenden lipoiden Pigmenten zu unterscheiden. Beide machen einen verschiedenen Gang in den Wachstumsperioden des Organismus durch. Die lipoiden Pigmente entstehen in Form von Lipoidkörnern im Protoplasma der Nervenzellen, wie wir sahen, sehr frühzeitig, sammeln sich allmählich im Zellkörper an und erreichen ihre grösste Entwicklung im hohen Alter. Die Lipoidosomen entstehen gleichfalls sehr frühzeitig, scheinen früher im Nukleolus aufzutreten als die Lipoidkörper des Protoplasmas. Es ist sehr schwer, bei der minimalen Grösse der Lipoidosomen genau das erste Auftreten im Kernkörperchen zu bestimmen. Wenn wir aber die Tatsache in Betracht ziehen, dass sie in diesem III. Stadium viel regelmässiger in der Nervenzelle aufgefunden werden, als die lipoiden Körner im Protoplasma, so ist wohl die Annahme zulässig, dass die Lipoidosomen früher auftreten, als die Protoplasmakörner. Ihre Entwicklung an Zahl und Grösse wollen wir vorläufig bei Seite lassen. Sie unterscheiden sich in ihrer Entwicklung von den Lipoidkörperchen des Protoplasmas dadurch, dass sie ihre lipoiden Eigenschaften und eckigen Formen nicht bis ins hohe Alter bewahren, sondern früh verlieren: namentlich beim Menschen konnte ich sie mit diesen Eigenschaften versehen bis nur etwa zum 30. Lebensjahre verfolgen, beim Rind habe ich sie noch bei einer etwa zwei Jahre alten Kuh gesehen. Im höheren Alter bekommen die Lipoidosomen eine Rundform und erscheinen als vakuolenähnliche Gebilde, weshalb sie als Vakuolen schon längst bekannt sind.

Die Geschichte dieser Vakuolen ist eng mit der Frage der „Nukleoluli“ oder „Nukleolini“ verbunden. Die letzteren wurden hauptsächlich an Eiern beobachtet und bald als feste, geformte, bald als form- und leblose Gebilde geschildert. Einerseits sind im Keimfleck feste Körper beschrieben worden (Schrön, Lavdowski, Rohde, Lubosch, Heidenhain), die alle von M. Heidenhain als leblose Ablagerungsprodukte angesehen werden. Andererseits sind in denselben Vakuolen beschrieben, die nach Häcker, Balbiani, Carnoy und Lebrun organisierte Teile der Nukleolen darstellen sollen, indem sie nach den beiden erstgenannten Autoren periodisch sich bilden, nach den letzteren aus der Grundsubstanz der Nukleolen bestehen; Flemming, Montgomery, Lubosch, Heidenhain stimmen dem nicht bei. Heidenhain summiert die Beobachtungen der meisten Autoren über die Vakuolen in der Weise, dass er sie als Zersetzungserscheinungen der nukleolären Masse betrachtet, was ja mit seiner Anschauung von den Nukleolen als strukturlosen unorganisierten Körpern zusammenfällt.

Aus den Beobachtungen an tierischen Eiern tritt mit Evidenz hervor, dass die Autoren die Nukleini als feste leblose Körper von den Vakuolen scharf trennen. Beide sollen miteinander nichts zu tun haben. Nur Flemming hält die Schrönschen Körper gleichfalls für Vakuolen.

Nicht so steht es mit den wenigen Beobachtungen analoger Gebilde an den Nervenzellen. Vakuolenähnliche Gebilde der Kernkörperchen derselben sind schon längst bekannt. Sie haben allerdings bis jetzt noch keinen Eingang in die Lehrbücher der Histologie gefunden. Wenigstens finde ich darüber keine Erwähnung bei Stöhr, Böhm und Davidoff, Kultschitzki. Auch ist darüber in den speziellen Monographien betreffend die Histologie des Nervensystems bei Kölliker, Goldscheider und Flatau, Carriere nichts zu finden. Aber v. Lenhossék, Obersteiner, Ramon y Cajal tun derselben bereits Erwähnung. Ramon y Cajal hält sie für Vakuolen, die anderen beiden für fixe morphologische Gebilde. v. Lenhossék färbte sie mit Hämatoxylin, Obersteiner mit Karmin. Eingehend wurden sie von Ruzička untersucht. Er konnte sie in den Nervenzellen vermittlels der Färbung mit erwärmten Anilinfarbstoffen regelmässig darstellen.

Ich will hier nicht näher auf die Differenzen eingehen, welche zwischen den Autoren bezüglich der Schilderung der Eigenschaften und der Bedeutung dieser Gebilde obwalten. Ich halte das für eine müssige Sache, weil alle Autoren meiner Ansicht nach Gebilde von derselben oder analogen biologischen Bedeutung sahen, und die Differenzen in der Deutung derselben bald als Vakuolen, bald als fester Körper daher kommen, dass die Gebilde von den Forschern an verschiedenen Objekten beobachtet wurden, an Eiern und Nervenzellen, deren einzelne Zellbestandteile zwar ähnlich, aber doch nicht identisch zu sein brauchen. Ganz besonders aber glaube ich die Differenzen davon ableiten zu sollen, dass auch an den Zellen desselben Gewebssystems die Beobachtungen bei verschiedenen Entwicklungsperioden der betreffenden Tiere geschahen. Im Laufe meiner Untersuchung hat sich herausgestellt, dass die vakuolenähnlichen Gebilde mit der Entwicklung der Zelle in engem Zusammenhange stehen. Vom Entwicklungsstadium der Zelle hängt ihre Existenz, Grösse, Form, Zahl und chemische Reaktion ab.

Die Fragen der Existenz, Form und Reaktion der Lipidosomen wurden schon berührt. Bezüglich der Form ist wegen ihrer geringen Grösse schwer etwas Näheres zu sagen. Sie ist unregelmässig eckig, bald rundlich, der Glanz gibt ihnen ein kristalloides Aussehen. Im vakuolären Stadium sind sie rund. Mehrere Lipidosomen in einer Nukleole sind niemals von derselben Gestalt und Grösse. Gewöhnlich ist eine grössere von kleineren umgeben. Das gleiche ist mit den Vakuolen der Fall. Mit dem Grössenwachstum der Nukleolen wächst die Grösse der Lipidosomen; in einer älteren Nukleole können jedoch einzelne Lipidosomen angetroffen werden, die kleiner sind, als diejenigen einer jüngeren Nukleole.

Was die chemische Reaktion anbetrifft, so wurde das Verhalten zur Osmiumsäure schon besprochen. Dass es eine Fettreaktion ist, bezeugt das Fehlen der Osmiumschwärzung nach Einwirkung von Alkoholäther. Die Osmiumschwärzung selbst ist an und für sich ziemlich charakteristisch; sie fällt intensiv lack-schwarz aus, und nicht nur an Flemming-Präparaten, sondern auch an den Marchischen, was nach Wlassak für eine Neutralfettreaktion spricht. Die Entscheidung hierüber ist von Wichtigkeit,



weil man in Anbetracht des kristallinen Aussehens geneigt sein könnte, die Lipidosomen der Nervenzellen für Myelinprodukte zu halten. Protagon und Lecithin geben nach Wlassak bei der Marchischen Behandlung nicht die erwähnte tiefschwarze Färbung. Das spricht aber nicht ganz gegen die myelinige Natur derselben. Neutralfettreaktion gibt nur der dicke Rand der Lipidosomen; es ist also möglich, dass wir es da mit einer myelinigen Figur zu tun haben, welche eine fettige Umwandlung an der Peripherie erfährt. Wenn wir in Erwägung ziehen, dass Myelin in seiner chemischen Konstitution uns noch nicht genau bekannt ist und nach den neueren Untersuchungen (vgl. Aschoff) eine fettige Metamorphose erfahren kann, so wird unsere Betrachtungsweise nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen sein. Allerdings konnte ich mittels der Weigertschen Markscheidenfärbung keine blauen Figuren im Zentrum der Nukleolen erzielen, aber Weigerts Färbung ist für die Myelinfrage nicht entscheidend.

Etwas weiteres über die chemische Natur der Lipidosomen zu erfahren, ist mir wegen ihrer geringen Grösse nicht gelungen. Bei Hämatoxylinfärbung erscheinen sie nicht in Form von glänzenden Körnchen, sondern sie sind gefärbt. Am schönsten sind in Hämatoxylinpräparaten jeder Art (auch bei der Markscheidenfärbung) diese Gebilde im Vakuolenzustand zu sehen, aber dann ist von Färbung keine Spur daran vorhanden. Die Färbung mit Anilinfarben nach Ruzička habe ich vielfach versucht; sie gelingt nicht regelmässig, die Gebilde werden damit auch im vakuolären Zustand, allerdings schwach, gefärbt. Wie dies zu verwerten ist, ist mir noch nicht klar. Mit Neutralrot und Nilblausulfat bekam ich negative Ergebnisse.

#### IV. Stadium.

Von grossen Rinderembryonen wurde einer von 35 cm, einer von 38 cm, einer von 50 cm und einer von 65 cm Länge untersucht.

Hier finden wir einen Übergang zu den Verhältnissen, wie sie bei der erwachsenen Zelle beobachtet werden. Im Protoplasma distinkte Tigroidssubstanz; sie nimmt Methylenblau, einigermassen Hämatoxylin und unregelmässig Methylgrün auf. Das lipide Pigment ist im Zelleib etwas dichter gelagert, also noch nicht an einem Zellteil lokalisiert, wie es beim Erwachsenen der Fall



ist. Die lipoiden Körnchen werden nun etwas grösser, ihre Form ist wegen ihrer Kleinheit noch nicht genau festzustellen. Der Kern nimmt jetzt nicht mehr ganz die Hälfte des Zellraums ein. Er ist rarefiziert, von undicht gelagerten oxyphilen und mit Hamatoxylin sich färbenden Körnchen ausgefüllt, die ebenso wie früher Knötchen eines engmaschigen Netzes zu bilden scheinen. Der Nukleolus ist noch regelmässiger in der Anzahl repräsentiert. Man trifft auch zwei, drei und vier Nukleolen an, aber nur ausnahmsweise. Jedenfalls ist die Nukleolenzahl fünf und sechs, wie es im vorhergehenden Stadium noch möglich war, hier nicht mehr anzutreffen. Wo mehrere Nukleolen vorliegen, ist, wie dort, nur einer gross.

Das Verhalten bei der Biondifärbung erwies sich ungleich. Beim 35 cm Fötus entsprach die Tinktion ungefähr derjenigen der dritten Gruppe. Dagegen gab das Methylgrün bei den beiden übrigen Embryonen keine lokalisierte Tinktion der Nukleoli. Nach der Biondifärbung (Fig. 16) ist das Protoplasma rot oder rötlichbraun, der Kern zeigt eine rar angeordnete Granulierung in derselben Nuance, der grosse Nukleolus ist von einer schwer definierbaren Farbe, welche ein Gemisch von rot und blau oder Grün darstellt; bald überwiegt die eine, bald die andere Farbe, aber auch bei dem sicheren Beigemisch von Grün ist dieses letztere an keinem bestimmten Teil zu lokalisieren, um so mehr als die Nukleoli keine deutliche Differenzierung ihrer Teile zeigen. Man kann von einer Auflösung der Nukleinsubstanz und einer gleichmässigen Diffusion derselben im Nukleolus reden.

Wir haben auch im ersten Embryonalstadium eine gleichmässig grüne Nukleolenfärbung, ja sogar Kernfärbung konstatieren können, aber der Unterschied zwischen jener Färbung und dieser im IV. Stadium ist sehr gross: im ersten Stadium ist die grüne Färbung intensiv, im vierten ist sie schwach und mit der roten Farbe vermischt. Dort handelt es sich um eine Konzentration des Nukleins, hier um eine Auflösung desselben. Ich mache hier auf diesen letzten Ausdruck besonders aufmerksam, weil er in demselben Sinne weiter unten wiederholt wird, unter Auflösung soll also gleichsam eine Verringerung der Nukleinsubstanz verstanden werden.

Dass eine solche Verringerung wirklich eingetreten ist, zeigt die Verdauungsprobe. Beim 35 cm-Embryo ist nach der vier-

stündigen Einwirkung des künstlichen Magensaftes die Konfiguration des Kernes noch erhalten geblieben, aber vom Nukleolus ist darin nichts zu ermitteln und durch Farbstoffe auch nichts mehr zu enthüllen. Somit zeigen die Nervenzellen in diesem IV. Entwicklungsstadium einen grossen Unterschied vom vorhergehenden, wo der Nukleolus selbst nach 24 stündiger Einwirkung des Verdauungssaftes nicht aufgelöst wurde. Der Verlust der Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Verdauungssaft, welcher die Zellen dieser Gruppe den Zellen der erwachsenen nähert, war der Grund, weshalb ich alle vier Embryonen in eine Reihe stellte, obwohl beim kleineren die Darstellung der Nukleolenhülle durch Methylgrün noch erhalten blieb. Die Auflösung der Nukleinsubstanz geschieht wohl im Laufe des Wachstums allmählich, und weder die feine Färbung mit Methylgrün noch die grobe Verdauungsprobe sind jede für sich imstande, diesen Übergangsmoment festzulegen, dagegen glauben wir eben durch die Kombination dieser beiden Proben denselben festgestellt zu haben.

Eine schwache Basichromatie besitzt der Nukleolus noch immer, da er von Methylenblau angegriffen wird, wogegen die Kernnetzgranulierung bei der Giemsa-Färbung rot ist. Diese Basichromatie gehört aber wohl kaum der Nukleinsubstanz an, wie es aus der Verdauungsprobe zu erschliessen ist. Man kann also jetzt Zaccharias Recht geben, dass der Nukleolus keine Nucléole nucléinien Carnoys ist, ohne aber damit dem Nukleolus völlig basichromatische Eigenschaft abzusprechen, wie es Heidenhain tut. Die Primärnukleolen der ersten Embryonenreihe und der Nukleolus der letzten Embryonenreihe sind also ganz verschiedene Dinge. Dort waren sie Nucléoles nucléiniens, jetzt sind sie keine mehr.

#### V. Stadium.

Die Nervenzellen der erwachsenen Tiere sind in verschiedenen Altersstadien nicht gleichwertig: die Zelle hohen Alters unterscheidet sich erheblich von derjenigen des jüngeren. Es wäre deshalb unrichtig, sie in einer Reihe zu vereinigen. Da es mir aber nicht gelungen war, in bezug auf das Alter der erwachsenen Tiere dieselbe grosse Wahl beim Rindermaterial zu treffen, wie es mir für das fötale Alter gelang, und ich für das grosse Vieh keine genauen Data über das Alter derselben bekommen konnte, so bleibt mir nichts übrig, als die Zellen der

Erwachsenen in ein Stadium zu vereinigen. Doch konnte ich ungefähr den Verlauf der Veränderungen während des Wachstums der Erwachsenen anmerken.

Während mittels der Methylenblau- und Hämatoxylinfärbung die Nisslschen Körperchen in den Rückenmarkszellen nachweisbar sind, lassen sie sich durch Methylgrün nicht tingieren. Das lipoides Pigment beschränkt sich haufenweise auf einen Zellteil. Der pigmentierte Teil vergrößert sich mit dem Alter auf Kosten des unpigmentierten. Der Kern stellt ein rarefiziertes Netz dar und nimmt nur oxyphile Farbstoffe auf. Man trifft darin gewöhnlich einen Nukleolus; zweien begegnet man ausnahmsweise bei jüngeren Individuen. Ausserdem werden von Hämatoxylin im Kern oxyphile punktförmige Körnchen gefärbt. Sie liegen oft dem Nukleolenrande an (Fig. 10, 11a). Grössere Körperchen, welche im Hämatoxylinpräparat sichtbar sind, scheinen zusammengeballte kleinere zu sein. Ihr Aussehen und schliessliches Verschwinden nach längerer Differenzierung des Eisenhämatoxylinpräparates spricht dafür, dass sie den Sekundärnukleolen nicht gleichzustellen sind. Es sind also Paranukleolen (Fig. 11b, 12).

Nach Ramon y Cajal besteht der Nukleolus aus kleinen mikrokkenähnlichen Kügelchen, Heidenhain hält denselben für ein unorganisiertes Gebilde. Ich glaube kaum, dass ein unorganisiertes Gebilde im Laufe des Lebens derartige Substanzumwandlungen zeigen könnte, wie wir sie am Nukleolus kennen gelernt haben. Die Lipidosomenbildung kann wohl auch zur Charakteristik des Kernkörperchens als lebenden Bestandteils des Kerne beitragen. Das Hämatoxylin, welches sonst ganz geringe Differenzierungen erkennen lässt, färbt den Nukleolus kaum und ganz homogen: es wird im Nukleolus eigentlich nicht der ganze Durchschnitt tingiert, sondern nur sein Rand, welcher violett erscheint und eine, zwei oder drei Verdickungen, Polkörperchen, enthält, die Masse des Nukleolus bekommt einen unbestimmten hellbläulichen Teint. Wenn man mit Hämatoxylin gefärbte Körnchen in den Nukleolen antrifft, so sind sie vereinzelt und entsprechen den Lipidosomen, zumal sie bei jungen Tieren beobachtet werden. Von Methylenblau wird der Nukleolus gleichsam diffus gefärbt. Das Methylgrün hinterlässt an ihnen entweder gar keine Spuren, oder nur geringe in einer ganz diffusen Art. Bei Biondifärbung werden die Nukleolen meistens

rot gefärbt, selten kommt dazu ein grüner Hauch, welcher zusammen mit der roten Färbung eine blaue oder unbestimmte Verfärbung erzeugt. Die durch diese Verfärbung sich anscheinend kundgebende fragliche Beimischung von Nukleinsubstanz gehört aber wohl kaum derselben an, da schon nach vierstündiger Einwirkung von künstlichem Magensaft eine vollständige Auflösung der Nukleoli zustande kommt; der Kern erscheint dann als ein ganz homogenes substanzloses Gebilde. An vielen Zellen lässt das ungefärbte Präparat nach dem Verdauungsversuch allerdings noch einen Rest vom Kernkörperchen sehen, von welchem kanalartige Lücken der zersprengten protoplasmatischen Substanz nach der Peripherie hinziehen. Von Kernstruktur ist dabei aber keine Spur mehr zu sehen.

Ich möchte an dieser Stelle nochmals an die Widerspenstigkeit der Verdauungsversuche bei den Nervenzellen erinnern. Es bleiben bei diesen Versuchen noch eine grosse Menge von Zellen gut konserviert. Das kommt entschieden daher, dass der Magensaft nicht alle Zellen gleichmässig durchtränkt, denn gewöhnlich widerstehen nicht einzelne Zellen unter vielen, die verdaut werden, sondern mehrere zusammenhängende auf einmal. Der Unterschied zwischen embryonalen Zellen und denjenigen erwachsener Tiere tritt nichtsdestoweniger ganz deutlich hervor, da bei den Embryonen des I. Stadiums derartige Verstümmelungen der Zellen, wie sie beim Erwachsenen beobachtet werden, nicht vorkommen.

Nach einer 24stündigen Einwirkung des künstlichen Magensaftes verschwindet jede Spur vom Nukleolus. Nach dieser Frist werden aber auch die Kerne anderer Gewebszellen, z. B. des Bindegewebes, aufgelöst und nur das Nuklein der weissen Blutkörper bleibt nach dem Verdauungsversuch erhalten und wird mit Methylgrün gefärbt. Um so interessanter ist der Unterschied der Zellen erwachsener Tiere von denjenigen der fötalen, bei welchen auch nach 24stündiger Einwirkung des Magensaftes die Kerne samt den Nukleolen aller ihrer Gewebe intakt bleiben. Das nach einer 24stündigen Einwirkung des Magensaftes mit Hämatoxylin gefärbte Mark des erwachsenen Tieres zeigt in den Nervenzellen noch eine Andeutung von Protoplasma mit einer bläulichen Färbung desselben, an Stelle des Kernes hinterbleibt aber ein leerer Raum, den ich als homogen bezeichnete, weil er nicht einfach eine Höhle darstellt, sondern eine ungefärbte oder

vielmehr etwas gelb verfärbte homogene Masse, vielleicht eine gelatinöse Grundsubstanz, in die sich die verdaute Eiweissmasse umwandelte. Vom Kernkörperchen ist keine Spur zu sehen. Wir haben also Recht, das Nuklein als gänzlich aus dem Kern geschwunden zu betrachten.

Was die Lipidosomen anbetrifft, so zeigen sie das schon früher berichtete Verhalten. Die Zahl der Vakuolen ist bei älteren Tieren ebenso wie bei jungen ziemlich gross: gewöhnlich ist eine grosse von mehreren (5—10) kleineren umgeben (Fig. 10). In dieser Hinsicht unterscheiden sich die Nervenzellen der Rinder von denjenigen des Menschen. Beim letzteren sind die Lipidosomen in grösserer Anzahl bei jungen Individuen vertreten. Wenn sie sich in Vakuolen umwandeln, vermindert sich ihre Zahl und bei alten Leuten ist nur eine Vakuole zu finden. Im Greisenalter schwinden am grössten Teil der Nervenzellen auch die letzteren.

Da es mir in den früheren Arbeiten nicht gelang, eine kolorierte Abbildung von Lipidosomen beizugeben, welche sie dank der Osmiumschwärzung am besten demonstriert, so tue ich es hier in Fig. 15, welche die Rückenmarkszelle einer etwa zweijährigen Kuh darstellt. Da ist auch das lipoide Pigment des Protoplasma zu sehen.

#### Mensch.

Obwohl das Studium der Entwicklung der Nervenzellen beim Rind alle charakteristischen Züge der Veränderungen, welche bei Säugetieren überhaupt beobachtet werden, erkennen lässt, und wir bei der Schilderung der Wachstumsveränderungen der Rinder-nervenzellen die bedeutenderen Abweichungen, welche bei anderen Säugetieren vorkommen, jedesmal notierten, sei dennoch auf einige Einzelheiten im Wachstum der Nervenzellen des Menschen und anderer untersuchten Tiere hingewiesen, die uns nicht ganz wertlos zu sein scheinen.

Der Wert der histologischen Untersuchung der menschlichen Embryonen steht derjenigen der tierischen nach, weil die ersteren selten so lebensfrisch erhalten werden können, wie die letzteren. Wenn die Leichenmaceration auf die Gewebe überhaupt deletär wirkt, so ist das in höchstem Maße beim Nervengewebe der Fall. Trotz allem Entgegenkommen des Leiters der geburtshülflichen Abteilung des Krankenhauses Balachany, Herrn Dr. Mitrofanow,



welcher für mich die menschlichen Embryonen so rasch als möglich in die Fixationsflüssigkeit brachte, konnte ich hier selten so scharfe Bilder bekommen, wie es bei tierischen möglich war.

Von menschlichen Embryonen wurden Exemplare von 2, 3, 5, 11 und 20 cm untersucht, dann mehrere neugeborene Kinder und Nervenelemente erwachsener Leute verschiedenen Alters. Die Präparate wurden wie oben bearbeitet.

Beim 2-, 3- und 5 cm-Embryo nimmt der Kern mehr als die Hälfte der Zellgrösse ein. Der Zelleib wird zwar durch Hämatoxylin nur ganz schwach tingiert, er wird ebensowenig von Methylgrün angegriffen, aber Methylenblau färbt ihn; so muss denn darin neben Oxychromatin eine Beimischung von Basichromatin angenommen werden. Im Kern lassen alle neutralen Gemische ein oxyphiles neben einem basophilen Körnchennetz erkennen und in demselben mehrere Nukleolen, welche von Hämatoxylin, Methylenblau und Methylgrün tingiert werden. Es muss somit ein reichlicher Gehalt von Nuklein im Kern der embryonalen menschlichen Nervenzelle anerkannt werden. Verdauungsversuche konnte ich mit diesem geringen Material allerdings nicht anstellen. Die Zahl der Kernkörperchen ist nicht so gross, wie beim Rind, im Durchschnitt etwa vier. Beim 5 cm langen Embryo ist die Zahl der Nukleolen etwas geringer: neben ein bis zwei grösseren lassen sich aber mehrere kleinere Körnchen wahrnehmen. In den grösseren lässt das Hämatoxylin randige Verdickungen wahrnehmen. Auch das grüne Kernnetz des Biondipräparates lässt im Zentrum einen rundlicheckigen grünen Ring mit zwei bis drei Verdickungen, welche eben diese Eckigkeit demselben verleihen, unterscheiden. Sonst sind keine Differenzierungen in den Nukleolen zu sehen.

Beim 11- und 20 cm-Embryo haben sich die Verhältnisse insofern geändert, als der Kern einen geringeren Zellteil einnimmt, beim 20 cm grossen etwa ein drittel, und das Überwiegen der geringeren Nukleolenzahl mehr zum Vorschein kommt. Eine nukleinige Schale ist im Kernkörperchen schwach angedeutet, indem im Biondipräparat zwei bis drei grüne Knötchen an der Peripherie desselben durch eine schwache, kaum wahrnehmbare Bogenlinie verbunden sind oder aber der nukleolige Ring in vollem Umfang in grüner Farbe zum Vorschein kommt (Fig. 17). Der Nukleolus sieht nicht homogen aus, sondern etwas punktiert.



Beim Neugeborenen kommen die Nisslschen Körper ganz gut zum Vorschein. Im Kern hinterlässt Methylgrün nur fragliche Spuren, aber im rötlichen Kernkörperchen des Biondipräparates ist ein grünes Körperchen von unregelmässiger, manchmal stäbchenförmiger Form nachweisbar; es liegt meistens an der Peripherie der Nukleole. Zentralwärts sind jetzt in der Nukleole bereits ein bis zwei vakuolenartig-glänzende Figuren sichtbar, die osmiert schwarze Ränder enthalten. Die Einzahl der Nukleole ist die Regel, zwei werden seltener beobachtet, mehr kaum.

Bei erstjährigen Kindern und bei einem vierjährigen Mädchen war der Nukleolus der Nervenzellen meist grün verfärbt und zur roten Farbe beigemischt. Nur bei einem 1 $\frac{1}{2}$  monatlichen zurückgekommenen, unausgetragenen Kinde konnte der nukleoinige Ring der Nukleole ganz gut mit Methylgrün gefärbt werden. Sonst aber verschwindet im Kern die nukleoinige Färbung allmählich, und bei Erwachsenen ist sie nicht mehr sichtbar. Dagegen lässt sich dieselbe an den Nisslschen Körperchen manchmal hervorbringen. Dass die letztere wohl kaum einem Nukleingehalt derselben zuzuschreiben ist, zeigen die Verdauungsproben an frischen Rinderzellen, nach welchen die Nisslschen Körper weder sichtbar noch darstellbar sind.

Über die Lipidosomen und das lipoide Pigment habe ich dem Gesagten nichts hinzuzufügen. An den Fig. 13 und 14 demonstriere ich die Lipidosomenfärbung durch Osmiumsäure bei einem vierjährigen Kinde und einem 18jährigen Manne. Beim ersteren sieht man in der Hypoglossuskernnervenzelle (a) bereits den Beginn der Lipoidbildung im Protoplasma in Form von spärlichen Körnchen. Die Fig. 14 zeigt eine Purkinjesche Zelle des Kleinhirns, wo lipoides Pigment spärlich oder gar nicht auftritt, dagegen aber die kristallinische Form der Lipidosomen in ganz eklatanter Weise demonstriert werden kann.

Wenn wir die Veränderungen im Nukleingebiet der Nervenzellen des Menschen und beim Rind in bezug auf deren Alter miteinander vergleichen, so ist der Unterschied sehr gross: beim neugeborenen Menschen z. B. ist die nukleoinige Färbung in den Nukleolen stärker als beim neugeborenen Rind. Wenn wir aber die Körpergrösse eines neugeborenen Menschen mit der eines neugeborenen Kalbes vergleichen, so werden wir im Bau der Fötalnervenzellen des Menschen und des Rindes keinen grossen

Unterschied finden. Reiche Methylgrünfärbung des Kernes finden wir beim 2—5 cm grossen menschlichen Fötus, entsprechend also dem Befunde im ersten Embryonalstadium des Rindes, wo die Grösse des Tieres ungefähr dieselbe ist. Das Überwuchern der nukleinen Färbung in die Peripherie des Nukleolus sahen wir beim menschlichen Fötus von 11 und 20 cm; beim Rinde sahen wir dasselbe im II. Stadium von 8—14 cm Grösse. Beim neugeborenen Menschen unterscheiden sich die Verhältnisse von den vorhergehenden des 20 cm grossen Fötus wenig, aber die peripherische nukleine Schale der Nukleoli kommt nicht mehr deutlich zum Vorschein: der Grösse nach entspricht der Neugeborene (Beine abgerechnet) dem III. Rinderstadium. Dass die Verhältnisse bei Kindern in den ersten Lebensjahren denjenigen des Rindes im IV. Embryonalstadium entsprechen, werden wir nach dem oben Gesagten nicht befremdlich finden. Der Befund am 1 $\frac{1}{2}$ monatlichen Kind stellt nicht nur keine Ausnahme vor, sondern bestätigt vielmehr die Abhängigkeit des geschilderten Verhaltens von der Grösse des Organismus. Es handelte sich um ein frühgeborenes Kind, welches 1000 gr wog. Es war etwa halb so gross, als ein normales Neugeborenes (ich habe es leider bei der Sektion nicht gemessen, da ich damals nicht voraussah, dass die Grössenmessung von Bedeutung sich erweisen werde). Die Sektion ergab ausser hochgradiger Abmagerung keine Veränderung an den Organen.

#### Andere Säugetiere.

Vom Schaf sind Nervenzellen von Embryonen von 2, 5, 10, 12, 26, 27 und 32 cm Länge und von erwachsenen Tieren untersucht worden.

Die histologischen Bilder entsprechen im allgemeinen denjenigen des Rindes. Der nukleine Ring der Nukleolen wurde bereits an 10—12 cm grossen Embryonen beobachtet. Bei den 26—32 cm grossen war der Nukleolus im Biondipräparate entweder grün diffus gefärbt oder er enthielt einen grünen Flecken am Rande, während er selbst in unbestimmter rötlicher Farbe erschien, oder er zeigte keine grüne Beifärbung. Bei einem 27 cm grossen Embryo konnte der grüne Nukleolenring mit einer Verdickung nachgewiesen werden. Bei allen diesen grösseren Embryonen konnten auch die Lipidosomen in grösserer Zahl

im Biondipräparat konstatiert werden. Ihre kristallinische Form, der helle Glanz dokumentierte sie ganz zweifellos als Lipidosomen, aber mit der Osmiumfärbung wurde keine Schwärzung derselben erreicht. Dagegen konnten mittels derselben vereinzelte lipide Körnchen im Protoplasma des 27 cm grossen Fötus nachgewiesen werden.

An den Nervenzellen von erwachsenen Hammeln konnte mit der Biondifärbung keine basichromatische Färbung erzielt werden: sowohl das Protoplasma als der Kern samt dem Kernkörperchen sind rot gefärbt. An den Vorderhornzellen eines jungen Hammels konnte der Rand der Lipidosomen ebenso wie die lipiden Körner des Protoplasmas geschwärzt werden.

Von Meerschweinchen und Kaninchen konnte ich nur Embryonen und verhältnismässig junge Tiere, ein bis zwei Jahre alte, zur Untersuchung bekommen. Selbst bei ziemlich schweren erwachsenen Kaninchen (1850 gr) und Meerschweinchen (800 gr) konnte der nukleilige Ring im Querschnitt der Nervenzelle, ebenso wie bei den neugeborenen Tieren, nachgewiesen werden; beim Kaninchen ist er feiner als beim Meerschweinchen. Die Fig. 7 stellt eine Rückenmarkszelle eines drei Wochen alten Meerschweinchens mit Biondis Dreifarbgemisch gefärbt dar. Das Protoplasma und der Kern sind rötlichbraun, das Kernkörperchen mehr homogen in derselben Farbe tingiert, von einem grünen Ring umgeben, welcher an drei Stellen Verdickungen zeigt. Ausser dem grossen Nukleolus enthält der Kern einen grün gefärbten kleineren. An den anliegenden Neurogliazellen tritt gegenüber den Nervenzellen ein Reichtum des Kernes an nukleinhaltiger Substanz deutlich hervor.

Vakuolen sind in den Kernen erwachsener Nervenzellen, sowie Lipidosomen bei jüngeren Tieren nachweisbar.

Der Fund des nukleiligen Ringes der Nukleolen bei verhältnismässig älteren kleinen Nageltieren steht keineswegs in Widerspruch mit den Befunden bei grösseren Säugetieren. Die histologischen Veränderungen an den Nervenzellen, welche ich bei verschiedenen Tieren und beim Menschen schilderte, können als Funktionen des betreffenden Organismus nur im Zusammenhang mit seiner Grösse in der Wachstumsperiode betrachtet werden, für den Zustand des erwachsenen Individuums kann das Alter nur bei wenigen Tieren als Maßstab dienen, da bei den meisten

die natürliche Lebensdauer unbekannt ist; besonders gilt das für die Haustiere, welche wohl selten eines natürlichen Todes an Altersschwäche sterben. Die charakteristischen Veränderungen in bezug auf den Nukleingehalt des Zellkernes haben wir gut bei Rinder- und Schafembryonen beobachten können und sie bei einer Grösse derselben verfolgen können, die diejenige des erwachsenen Meerschweinchens oder Kaninchens nicht überschreitet (III. Embryonalstadium); so können wir bloss auf diese Tatsache aufmerksam machen und daran denken lassen, dass die phylogenetische Untersuchung die skizzierten Veränderungen zu einer Funktion nicht so sehr des Alters des Tieres, als seiner Grösse macht.

Zum Schluss will ich noch über die Untersuchung der Nervenzellen von einer Katze (35 cm lang) am Ende der Schwangerschaft und ihrer zwei Früchte (7 cm lang) berichten.

Im Alaunhämatoxylinpräparat besteht der Unterschied hauptsächlich im Kernbild. Der Kern enthält bei den Feten ausser einer grossen Nukleole noch zwei bis drei kleinere, wogegen bei der Mutter ausser der Nukleole nur ein Paar Körnchen im eosinroten Netz des Kernes eingelagert sind. Im Eisenhämatoxylinpräparat erscheinen jedoch auch bei der Mutter kleine Nukleolen (ein bis drei), die im Biondipräparat fehlen. Der Rand des Nukleolus zeigt bei der Mutter leichte Verdickungen. Bei der Biondifärbung stellt der Kern der fötalen Nervenzellen ein rarefiziertes grünes Netz dar, in welchem der Nukleolus einem grünen Knoten oder einem feinen grünen Ringe mit Randverdickung und farblosem Inhalt entspricht; in den mütterlichen Zellen ist der Kern durchaus rot, rarefiziert, in dem Nukleolus ist zur rötlichen Farbe eine grüne diffus beigemischt.

Der Zusammenhang zwischen den Bildern der Nukleinswanderung in der Nervenzelle und der Tiergrösse lässt sich an den Befunden bei der Katze ebensogut sehen, wie bei den vorhergehenden Tieren. Wir sehen nämlich im Kern der erwachsenen Katze noch ein Beigemisch von stark basophiler Substanz, insofern entspricht der Befund nicht demjenigen des erwachsenen Menschen oder Rindes, aber die untersuchte Katze war 35 cm lang, entsprach also den Rinderfeten des III.—IV. Stadiums, mit deren histologischen Nervenzellenbefunden das geschilderte Verhalten der Nervenzellen der erwachsenen Katze ungefähr zusammen-

fällt. Der Befund an den Feten der Katze entspricht dem bei den Rinderfeten des II. Stadiums, mit deren Grösse die ersteren auch zusammenfallen.

### Ergebnis.

Das Wachstum der Nervenzellen lässt in der Zusammensetzung aller ihrer Teile charakteristische Züge erkennen. Das Protoplasma unterscheidet sich schon frühzeitig von demjenigen anderer Gewebszellen, indem es mit einer basichromatischen Substanz versehen wird. Die Basichromatie derselben unterscheidet sich nicht unwesentlich von derjenigen der Kernsubstanzen. Anfangs ist diese basichromatische Substanz ordnungslos, körnig-diffus im Protoplasma zerstreut, bald aber sammelt sie sich in interfasciculären Schollen an und bildet die Tigroidsubstanz. In der lebenden Zelle ist die Tigroidsubstanz wahrscheinlich in einem gleichmässig gelösten Zustand, sie wird körnig bei der Leichenstarre der Zelle. Sie muss eine wichtige physiologische Bedeutung haben, da sie in enger Beziehung zu den Neurofibrillen steht und die Maschen zwischen den Bündeln derselben ausfüllt. Wenn die Tigroidsubstanz bereits gut ausgesprochen ist, treten im Protoplasma ungeordnet vereinzelt fettige Körnchen auf. Im Laufe des Wachstums vermehren sich diese Körnchen, bekommen ein farbiges Beigemisch, welches sie zu Pigment macht, und treten schliesslich beim erwachsenen in grossen Haufen auf. Im hohen Alter kann die lipoide Eigenschaft verloren gehen und es hinterbleibt nur der Pigmentcharakter.

Im Kern ist anfangs ein reichlicher Nukleingehalt wahrnehmbar, welcher allmählich reduziert wird, indem er von mehreren Nukleolen auf einen übergeht, an diesem dann eine äussere Schale bildet, darauf im Nukleolus aufgelöst wird und schliesslich aus dem Kernbereich schwindet. Im Nukleolus bilden sich die Lipidosomen, die in bezug auf ihre chemischen Eigenschaften eine vollkommene Analogie mit denjenigen des Protoplasmas aufweisen, aber sich mit zunehmendem Alter nicht anhäufen, sondern in noch jugendlichem Alter verschwinden und Vakuolen hinterlassen.

Ich habe mich in dieser Abhandlung, bemüht nur Tatsachen mitzuteilen, wie sie sich in der Entwicklungsgeschichte der



Nervenzelle kundgeben, ohne auf die Frage nach ihrer biologischen Bedeutung einzugehen. Es ist auch nicht leicht, alle Tatsachen in eine harmonische Lehre zu vereinigen. Der Sinn des allmählichen Schwundes der Nukleinsubstanz ist aber wohl leicht begreiflich.

Das Nuklein ist bekanntlich derjenige Bestandteil der Zelle, worin die formative Tätigkeit derselben zuerst ausgelöst wird; eine Verringerung resp. ein Schwund der Nukleinsubstanz muss zu einer Verringerung dieser Tätigkeit führen. In der Tat wissen wir, dass am Nervensystem höherer Vertebraten die regenerative Tätigkeit der Nervenzellen am schwächsten ausgesprochen, wenn nicht überhaupt unbekannt ist. Unsere Untersuchung lehrt, dass der Verlust dieser regenerativen Tätigkeit sehr tief wurzelt und in der Struktur der Nervenzellen begründet ist. Der Schwund der Zellreproduktion muss im Nervensystem tatsächlich sehr früh beginnen. Karyokinetische Figuren habe ich am Kern der Nervenzellen niemals gesehen. Es lassen sich in den jüngeren Stadien zwei und mehr Nervenzellen nebeneinander derartig gelagert beobachten, dass sie sich als Ergebnis einer soeben erfolgten Teilung einer Mutterzelle betrachten lassen (Fig. 5c). Aber den Teilungsmoment selbst konnte ich nicht wahrnehmen. So muss denn in Anbetracht des Fehlens der mitotischen Figuren der Prozess als Folge amitotischer Teilung angesehen werden. Die Amitose muss im Kern so geschwind geschehen, dass sie sich nicht fixieren lässt und nur das Endmoment zum Vorschein bringt. Aber auch solche Tochterzellenbildungen, wie sie die Fig. 5 wiedergibt, werden nicht häufig beobachtet, im mittleren und höheren Embryonalstadium, geschweige denn bei Erwachsenen gar nicht; so muss denn gesagt werden, dass den Nervenzellen eine Vermehrungsfähigkeit so gut wie abgeht. In den ersten Embryonalstadien ist ein Rückenmarksdurchschnitt von Zellen überhäuft. Die Zellen liegen eng nebeneinander, enthalten sehr wenig Protoplasma, so dass eigentlich nur Kerne sichtbar sind, welche das Gewebe dicht durchsetzen. Mit dem Fortschritt des Wachstums werden die Räume zwischen den Kernen grösser. Es bildet sich um einen Teil derselben mehr Protoplasma aus, andere Kerne verschwinden. Die Protoplasmaabildung wird zuerst in den Vorderhörnern reichlicher beobachtet, an den Hinterhörnern bleibt die Kernanhäufung länger bestehen. Parallel mit dem Kernschwund bildet sich die Faserung stärker aus.



Es findet also keine Vermehrung von Zellen, sondern vielmehr ein Schwund derselben statt, an den hinterbliebenen wächst zwar die absolute Grösse der Kerne, aber sie tritt im Vergleich mit der Protoplasmabildung an Grösse zurück, ihre relative Grösse wird also reduziert. Die Vergrösserung des Kernes geschieht nicht auf Kosten der formativen Massen, sondern infolge Ausbildung anderweitiger Substanzen, die nichts für die Fruchtbildungsfunktion beibringen. Die mathematisch genaue Abrundung des Kernes, die Rarefizierung desselben, die Verminderung der Nukleolenzahl, die Entstehung von Lipidosomen zeigt vielmehr, dass die Vergrösserung des Kernes eine Reduktionserscheinung darstellt. Auch in der anwachsenden Protoplasmamasse muss die Fruchtlosigkeit, also das Fehlen der Anfrischung, zu degenerativen Veränderungen führen, welche wir in der lipoiden Pigmentierung kennen gelernt haben. Sowohl die Lipidosomen, als das lipoide Pigment sind also Rückstandsprodukte der im Wachstum und Vermehrung zurückgebliebenen Zelle.

Die Ursache, weshalb die Vermehrung der Nervenzellen frühzeitig stockt und in denselben Rückbildungsveränderungen auftreten, wurde von mir in den Wachstumsbedingungen des Organismus erblickt. Die Wege, welche mich zu dieser Ansicht führten, und die Tatsachen, welche mich zu derselben brachten, sind anderweitig eingehend mitgeteilt. Hier wollen wir nur mit denjenigen Tatsachen rechnen, welche bei der in dieser Abhandlung geschilderten Untersuchung gewonnen wurden. Da glaube ich genügend klargelegt zu haben, dass die Veränderungen in der Nervenzelle, speziell in ihrem Kerne, welcher in einer Nukleinelimination bestehen, bei verschiedenen Säugetieren insofern ganz gleichmässig verlaufen, als die verschiedenen Phasen dieser Elimination nicht bei gleichem Alter dieser Tiere gleich sind, sondern bei gleicher Grösse derselben. Die Grösse des Tieres ist es, welche diese Veränderungen leitet. Ungefähr bei derselben Grösse des Organismus wandert das Nuklein vom Kernleibe zum Nukleolus, vom Nukleolenleibe zu dessen Peripherie, um sich dann aufzulösen und zu verschwinden. Ungefähr bei derselben Grösse des Organismus bilden sich im Zelleibe und im Zellkerne Rückstandsprodukte aus. Es ist also die Grösse der Masse, ihr Wachstum, welche eine Ernährungsstörung in den Nervenzellen bewirkt und die Reduktionsveränderungen leitet: die wohl nur durch

Ernährungsstörungen hervorgebracht werden können. Das Wachstum gibt eine Richtschnur nicht nur für progressive Prozesse, sondern auch für regressive. Warum der Regress am ehesten am Nervensystem entsteht, darüber lehrt das Nähere die physikalische Wachstumstheorie.

Mittels derselben können wir auch den Unterschied im Verlauf der Lipoidbildung im Zellkern und im Zelleibe erklären. Da wir in den lipoiden Körnern Rückbildungsprodukte erblicken, so kann ihre Menge und die Zeit, wann sie entstehen und vergehen, von lokalen Ursachen ihrer Bildung, von den Besonderheiten der Struktur des Protoplasmas und der Nukleolen der Nervenzelle abhängen. Die Lipoidkörnelungen bilden sich infolge von Ernährungsmangel an der Nervenzelle, welche durch das Wachstum bedingt und gesteigert wird. Da sie Rückstandsprodukte immerhin organisierter, lebender Zellteile darstellen, so muss ein Zeitpunkt kommen, in dem ebenso wie die Lebensfähigkeit dieser Teile zurückgeht, auch die Produktion dieser Rückstände aufhören muss. Der Nukleolus als zentraler Zellteil befindet sich in ungünstigeren Ernährungsverhältnissen als der peripherische. Wir haben darin eine frühere Entstehung, aber auch ein früheres Verschwinden der Rückstandsablagerungen zu erwarten. Das erste Moment der Lipoidosomenbildung ist wegen ihrer geringen Grösse schwer zu erfassen; doch konnten wir sie beim Menschen, ebenso wie bei den Nagetieren, in einer früheren Entwicklungsperiode beobachten, als die Lipoidkörnelung im Protoplasma. Am evidentesten konnten wir das frühere Verschwinden der Lipoidosomen im Vergleich mit den Plasmalipoiden studieren. Das Verschwinden der ersteren geschieht im blühendsten Lebensalter, während die Plasmakörnelung erst im höchsten Alter des Organismus ihre lipoide Reaktion verliert. Das frühere Entstehen und Vergehen der Lipoidosomen kommt also von der zentralen Lage derselben im Nukleolus der Nervenzelle. Auch hierin bewährt sich somit die Gültigkeit der physikalischen Wachstumstheorie.

### Nachtrag.

Aus dem inzwischen mir zugegangenen Artikel von G. Marinresco: „Recherches sur le noyau et le nucléole de la cellule nerveuse à l'état normal et pathologique“ (Arch. für Psychologie

und Neurologie, Bd. V, 1905), welchen ich beim Verfassen der vorliegenden Arbeit nur aus dem Zitat bei Ramon y Cajal kannte, ersehe ich, dass er beim menschlichen Fötus die allmähliche Abnahme der Zahl der sich basisch färbenden Nukleolen konstatierte; der schliesslich bleibende eine Nukleolus wird amphophil. Auch Ramon y Cajal spricht die Vermutung aus, dass die Änderung der Färbeeigenschaften der Kernbestandteile wohl mit dem Alter in Zusammenhang stehe.

### Literaturverzeichnis.

- Aschoff, L.: Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Zieglers Beiträge, Bd. XLVII, 1909.
- Balbani, zitiert nach Ogneff.
- Bielschowsky und Brodmann: Journal f. Psychol. u. Neurol., 1905.
- Bethe: Allgemeine Anatomie u. Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903.
- Carnoy et Lebrun: La vésicule germinative et les globules polaires chez les Batraciens. La cellule 1899—1903.
- Chenzinsky: Zur Frage über den Bau der Nervenzelle. Neurol. Zentralbl., 1903, Nr. 22.
- Ernst, P.: Der Radspeichenbau etc. Verh. d. Deut. Path. Ges., 1906.
- Flemming: Zellsubstanz, Kern und Zellteilung. Leipzig 1882.
- Gierlich und Herxheimer: Studien über die Neurofibrillen im Zentralnervensystem. Wiesbaden 1907.
- Goldscheider und Flatau: Normale u. path. Anatomie der Nervenzelle. Berlin 1898.
- Häcker, zitiert nach M. Heidenhain.
- Heidenhain, M.: Plasma und Zelle. Jena 1907.
- Held: Beiträge zur Struktur der Nervenzelle. Arch. f. Anat. u. Entwickl., 1897.
- Hertwig, O.: Allgemeine Biologie. Jena 1906.
- Holmgren, zitiert nach Ružička.
- Lavdowski, zitiert nach M. Heidenhain.
- v. Lenhossék: Der feinere Bau des Nervensystems. Berlin 1895.
- Derselbe: Über den Bau der Spinalganglien des Menschen. Arch. f. Psych., Bd. XXIX, 1897.
- Levi: Su alcune particolarità di Struttura del nucleo etc. Riv. di pat. nerv. e ment., 1896.
- Lubosch: Über die Nukleolarsubstanz etc. Jena 1902.
- Macallum: Die Methoden und Ergebnisse der Mikrochemie in der biologischen Forschung. Ergebnisse der Physiologie, 1908.
- Marinesco: Recherches sur le noyau etc. Journal f. Psych. u. Neurol., Bd. V, 1905.
- Mencel: Über das Negativbild der „tigroiden Achsen“ etc. Anat. Anz., Bd. XXX, 1907.

- Montgomery, zitiert nach M. Heidenhain.  
 Mosse, M.: Über das färberische Verhalten der tierischen Zelle etc. Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 49.  
 Mühlmann: Die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Zentralnervensystems bei der Tay-Sachs'schen Krankheit. Verh. d. Deut. Path. Ges., 1906.  
 Derselbe: Über die Ursache des Alterns. Grundzüge der Physiologie des Wachstums. Wiesbaden 1900.  
 Derselbe: Das Altern und der physiologische Tod. Jena 1910.  
 Nissl, zitiert nach Goldscheider und Flatau.  
 Derselbe: Nervensystem. Encyclopädie der mikroskop. Technik. Berlin 1905.  
 Obersteiner, H.: Anleitung beim Studium des Baues der nerv. Zentralorgane. Leipzig-Wien 1901.  
 Ogneff: Die Lehre von der Zelle. Moskau 1903.  
 Pappenheim: Färberisches zur Kenntnis des sogenannten Chromatinkorns von Protisten. Berl. klin. Wochenschr., 1902.  
 Ramon y Cajal: Studien über die Hirnrinde des Menschen. Leipzig 1896.  
 Derselbe: Histologie du système nerveux. Paris 1909.  
 Rohde, zitiert nach M. Heidenhain.  
 Rosin: Normaler Bau und pathologische Veränderungen der Nervenzelle. Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 33.  
 Ružička, W.: Ein Beitrag zur Untersuchungsmethodik der Nukleolen der zent. Nerv. Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie, Bd. XLV, 1897.  
 Derselbe: Zur Geschichte der Struktur der Nukleolen. Anat. Anz., Bd. XVI, 1899.  
 Derselbe: Struktur und Plasma. Merkel-Bonnets Ergebnisse, 1907.  
 Schrön, zitiert nach Ružička.  
 Scott: On the Struct., Microchem. and Develop. of Nerve Cells etc. Univ. of Toronto Studies 1899.  
 Wlassak: Die Herkunft des Myelins. Roux' Arch., Bd. 9.  
 Zacharias: Die chemische Beschaffenheit von Protoplasma und Zellkern. Fortschritte der Botanik, Bd. III, 1907.  
 Ziehen: Nervensystem. Jena 1899.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel IX.

- Fig. 1. a = Spinalganglienzelle, b und c = Rückenmarksnervenzelle eines 2½ cm grossen Rinderembryo. Fixierung: Orths'sche Mischung. Färbung: Eisenhämatoxylin nach M. Heidenhain. Vergr. 2340.  
 Fig. 2. Spinalganglienzellen eines 5½ cm grossen Rinderembryo. Fixierung: Zenkerformol. Färbung: Biondis Dreifarbgemisch. Vergr. 2340.  
 a = diffuse, b = differenzierte Methylgrünfärbung.  
 Fig. 3. Rückenmarkszelle eines erwachsenen Ochsen nach Trypsineinwirkung mit Silber nach Bielschowsky imprägniert. Vergr. 667.  
 Fig. 4. Spinalganglienzelle eines 11 cm grossen Embryo. Fixierung: Sublimat. Färbung: Böhmers Hämatoxylineosin. Vergr. 2000.

- Fig. 5. a = Rückenmarksnervenzelle, b und c = Spinalganglienzellen eines 14 cm langen Embryo. Fixierung: Sublimat. Färbung: Eisenhämatoxylin. Vergr. 2000.
- Fig. 6. Rückenmarksnervenzelle eines 11 cm grossen Embryo. Fixierung: Sublimat. Färbung: Biondi. Vergr. 1334.
- Fig. 7. Rückenmarksnervenzelle eines Meerschweinchens. 3 Wochen alt. Fixierung: Sublimat. Färbung: Biondi. Vergr. 1040.
- Fig. 8. a und c = Spinalganglienzellen, b = Rückenmarksnervenzelle eines 27 cm langen Rinderembryo. Formalinhärtung. Eisenhämatoxylinfärbung. Vergr. 1040.
- Fig. 9. Rückenmarksnervenzelle eines 18 cm grossen Embryo. Fixierung: Sublimat. Färbung: Eisenhämatoxylin. Vergr. 520.
- Fig. 10. Rückenmarksnervenzelle eines erwachsenen Ochsen. Formalinhärtung. Färbung: Hansens Hämatoxylin. Vergr. 780. Zwei Paranukleolen, wovon einer frei im Kernleibe, der andere der Nukleole anliegend.
- Fig. 11. Spinalganglienzellen eines erwachsenen Ochsen. Fixierung: Sublimat. Färbung: a = Alaunhämatoxylin, b = Eisenhämatoxylin. Vergr. 780. a mit Polverdickungen des Nukleolenrandes, b mit Paranukleolrudimenten im Kern.
- Fig. 12. Rückenmarksnervenzelle eines erwachsenen Ochsen mit drei Paranukleolen und einer Polverdickung des Nukleolenrandes. Formalinhärtung. Eisenhämatoxylinfärbung. Vergr. ca. 600.
- Fig. 13. a = Hypoglossuskernzelle, b = Vaguskernzelle eines vierjährigen Mädchens. Bearbeitung nach Marchi.
- Fig. 14. Purkinjesche Kleinhirnnervenzelle eines 18 jährigen Mannes. Bearbeitung nach Marchi. Nachfärbung mit Safranin. Vergr. 2000.
- Fig. 15. Rückenmarkszelle einer zweijährigen Kuh. Bearbeitung nach Marchi. Nachfärbung mit Safranin. Vergr. 2000.
- Fig. 16. Rückenmarkszelle eines 38 cm grossen Rinderembryo. Fixierung: Sublimat. Färbung: Biondi. Vergr. 780.
- Fig. 17. Spinalganglienzelle eines fünfmonatlichen menschlichen Fötus. Fixierung: Sublimat. Färbung: Biondi. Vergr. 780.

Aus dem anatomisch-histologischen Laboratorium der Universität  
St. Petersburg.

## Zur Frage über den Bau des Plexus chorioideus.

Von  
W. Hworostuchin.

Hierzu Tafel X.

In zahlreichen histologischen Arbeiten kommen die Autoren neuerer Zeit einstimmig zum Ergebnis der sekretorischen Tätigkeit des Epithels, welches die Plexus chorioidei bedeckt; diese Befunde werden auch durch Versuche eines verstärkten Zuflusses der cerebrospinalen Flüssigkeit bestätigt. Die vielfachen Untersuchungen aus der letzten Zeit beweisen, dass die Forschungen auf diesem Gebiet energisch fortgesetzt werden, doch sind viele Seiten der Frage entweder noch gar nicht oder nur unvollständig untersucht worden.

Auf Rat meines hochverehrten Lehrers, Herrn Prof. Dr. A. S. Dogiel, habe ich versucht, so viel als möglich diese Lücken auszufüllen. Ich spreche ihm hier meinen Dank aus!

### Kurze Übersicht der neueren Literatur.

Ich verweise zunächst auf die Arbeit von Galeotti (1897). Beim Studium der vergleichenden Anatomie des Diencephalon verschiedener Wirbeltiere vermerkte er die sekretorische Tätigkeit des Epithels der Plexus chorioidei. Den Sekretionsprozess selber hat er recht ausführlich beschrieben. Im Kern sollen sich kleine Granula bilden, die später ins Protoplasma übertreten und zur Peripherie der Zelle rücken. Beim Abrücken derselben vom Kern nehmen sie allmählich an Grösse zu und werden schliesslich in die Gehirnventrikel ausgeschieden. Ferner beobachtete Galeotti die Umwandlung fuchsinophiler Granula in Pigmentkörner. Findlay (1899) hält gleich Galeotti die Plexus für sekretorische Organe. Er sah im Protoplasma der Epithelzellen überall zahlreiche homogene Sekretgranula, im apikalen Abschnitt einiger Zellen jedoch Vakuolen, welche infolge einer Zerstörung der Zellmembran in den Liquor cerebrospinalis übergingen.

Studnička (1900) konnte beim Studium des Ependyms bei verschiedenen vorwiegend niederen Wirbeltieren die Ausscheidung der Sekretropfen nicht nur aus dem Epithel der Plexus chorioidei, sondern auch aus den Ependymzellen verschiedener Abschnitte der Gehirnventrikel (Wandungen der Paraphyse, Fossa rhomboidea u. a.) beobachten. Diese Beobachtungen



veranlassten ihn, die Vermutung auszusprechen, dass das ganze Ependym sich an der Sekretion beteilige. Hierbei nimmt er jedoch an, dass in Berücksichtigung der histologischen Struktureigentümlichkeiten der einzelnen Ependymabschnitte auch ein Unterschied in den Sekretprodukten erwartet werden müsse.

Fast zu denselben Ergebnissen wie Galeotti gelangte auch Francini (1907). Unter anderem beschrieb er in den Epithelzellen des Plexus chorioideus Tropfen mit intensiv gefärbtem Saume.

Cavazzani (1893), Paul Claisse et Charles Levi (1897) und Loeper (1904) studierten den Plexus chorioideus in pathologischen Fällen und gelangten hinsichtlich seiner sekretorischen Tätigkeit zu positiven Ergebnissen.

Cappelletti (1901), Petit et Girard (1901) und Meek (1907) konstatierten bei Einwirkung von Pilokarpin, Muskarin und anderer Substanzen eine Zunahme der Cerebrospinalflüssigkeit, wobei Petit et Girard sowie Meek an dem nach den Versuchen fixierten Material ausserdem charakteristische Veränderungen im Epithel der Plexus gesehen haben. Petit et Girard schreiben hierüber folgendermassen: „la hauteur des éléments épithéliaux s'accroît, la différenciation en deux zones s'exagère, la zone distale prend un développement exagéré et la production des globules hialins devient plus active qu'à l'état normal; en un mot, ces éléments hypersécrètent.“ Fast dasselbe vermerkt auch Meek: „a differentiation into two zones, a basal granular, and an outer clear . . . The granulations, however, are always heavier and more compact toward the base of the cell. Clear spaces begin to appear toward the top, and rarely does the stainable cytoplasm extend to the upper cell wall. Masses of larger granules are common in the upper part of the cell where the lines forming the reticulations cross.“

Ohne mich ausführlich bei einer Reihe anderer Arbeiten von Imamura, Loeper, Schläpfer, Joschimura u. a. aufzuhalten, will ich nur einige interessante Angaben aus denselben hier wiedergeben. Imamura (1902) beschreibt glänzende, fettartige Körner, welche eine Reaktion mit Osmiumsäure ergeben. Loeper (1904) beobachtete Glykogenkörner sowie kleine und grössere fettartige Gebilde, die häufig das Aussehen einer Morula haben; sie werden durch Äther, Xylol gelöst, während Osmiumsäure sie schwach färbt. Schläpfer (1905) nahm Sekrettropfen mit lipoider Hülle wahr. Joschimura (1909) schliesslich fand in den Epithelzellen des Plexus Lecithin, Fett, Fibrin und Glykogen.

### Material und Technik.

Ich studierte die Plexus chorioidei hauptsächlich an fixiertem Material, das ich verschiedenen Säugetieren (Katze, Maus, Kaninchen, Hase, Pferd, Affe u. a.) unter normalen Bedingungen entnahm. Ausserdem untersuchte ich auch lebendes Gewebe in cerebrospinaler Flüssigkeit oder in physiologischer Kochsalzlösung. Zur Fixierung versuchte ich viele der in der mikroskopischen Technik gebräuchlichsten Gemische, wobei die Mehrzahl derselben sich untauglich erwies. Einige derselben enthielten keine Osmiumsäure, infolgedessen zahlreiche fettähnliche Einschlüsse in dem Epithel

unsichtbar blieben (Gemische von Carnoy-Gilson, Lenhossék, konzentrierte Sublimatlösung in physiologischer Kochsalzlösung u. a.); andere Gemische enthielten Osmiumsäure, doch auch eine grosse Menge Essigsäure, welche, soviel ich beurteilen kann, Veränderungen in diesem zarten Organ verursachte (die Mitochondrien löste u. a.). Die besten Resultate ergab die Fixierung der Präparate nach Altmann und abgeänderte Verfahren dieser (1% Osmiumsäure und 2½% Kaliumbichromatlösung zu gleichen Teilen). Gewöhnlich fixierte ich die Präparate 24 Stunden lang, wusch sie darauf in Wasser aus und härtete sie in Alkohol von steigender Konzentration, schloss sie in Paraffin ein und fertigte aus ihnen Schnitte von 3–4 „ Dicke an. Zur Färbung benutzte ich hauptsächlich saures Fuchsin und Hämatoxylin nach Heidenhain.

### **Bau des Epithels der Plexus chorioidei.**

Meine Untersuchungen bestätigen teilweise die Beobachtungen der angeführten Forscher, teilweise ergeben sie neue Befunde, die ich nachstehend beschreiben werde.

Die Form der Epithelzellen, welche die Oberfläche des Plexus chorioideus des vierten Ventrikels und der Seitenventrikel bekleiden, ist äusserst mannigfaltig. Gewöhnlich weisen die Zellen kubische Form auf, oder ihr Längsdurchmesser ist beträchtlich grösser als der Querdurchmesser oder umgekehrt der Querdurchmesser ist grösser als der Längsdurchmesser (Fig. I). Bereits diese Grössenschwankungen der Zellen geben Veranlassung zur Annahme, dass hierbei der Funktionszustand eine gewisse Rolle spielt, obgleich beim Studium eines dermassen zarten Objektes, wie es die Plexus chorioidei sind, die Möglichkeit einer Formveränderung der Zelle durch rein mechanische Ursachen, wie z. B. durch Zerrung der Membran während der Präparation u. dgl. ins Auge gefasst werden muss.

Bereits bei flüchtiger Durchsicht der Präparate ist es jedoch nicht schwer, in den einzelnen Zellen eine wechselnde Menge von Granula wahrzunehmen (Fig. I), während bei einer genauen Beobachtung ein gewisser Unterschied in dem Bau der Granula erkannt werden kann.

So fand ich häufig im Epithel, welches den Plexus chorioideus der Seitenventrikel und des vierten Gehirnvatrikels der Katze auskleidet (nach einer Fixierung desselben in modifiziertem Altmannschen Gemisch mit nachfolgender Hämatoxylinfärbung nach Heidenhain) kubische Zellen, deren Protoplasma eine beträchtliche Menge körniger Fäden, welche ihrer Form und ihrer

Lage nach an Mitochondrien erinnern, sowie eine geringe Anzahl einzelner Granula enthielten. Diese körnigen Fäden haben gewöhnlich Komma-, Bogen- oder Stäbchenform, doch werden auch wellenförmige Fäden verschiedener Länge angetroffen. Diese Gebilde sind in der ganzen Zelle verstreut, wenngleich sie in grösserer Zahl neben dem Kern im distalen Teil der Zelle sich vorfinden (Fig. II und Fig. III, Zelle 2).

In einigen Zellen derselben Form ist umgekehrt eine grössere Menge isolierter Körner und eine unbedeutende Anzahl von Fäden vorhanden. Die Körnchen selber sind in diesen Fällen verschieden gross (Fig. III, Zelle 1 und 3; Fig. VI, Zelle 2). Derartige Bilder habe ich auch bisweilen auf Präparaten gesehen, die nach dem Originalverfahren von Altmann behandelt worden waren.

Fernerhin werden auf Präparaten, die nach denselben Verfahren bearbeitet worden sind, Zellen angetroffen, in denen nur kleine, mehr oder weniger gleichmässig gefärbte Granula, häufig in dermassen grosser Anzahl, dass die ganze Zelle von ihnen angefüllt zu sein scheint, sich vorfinden. Die Granula sind in diesen Fällen hauptsächlich im distalen Zellabschnitt, sowie zu beiden Seiten des Kerns angeordnet; bisweilen jedoch werden einige Granula auch unterhalb des Kerns angetroffen (Fig. VII, Zelle 1, Fig. IV, Fig. V, Zelle 4).

Ausserdem sind auch Bilder wie folgt sichtbar: die ganze Zelle von mehr oder weniger länglicher Form ist dicht angefüllt von Granulis der verschiedensten Form und der verschiedensten Färbungsintensität; dieselben sind unregelmässig in der Zelle verstreut, wobei die grössten und am stärksten gefärbten Granula in dem distalen Zellteil sich vorfinden (Fig. V, Zelle 7; Fig. VI, Zelle 1 und 3).

In anderen hohen Zellen werden neben kleinen homogenen Granulis bisweilen hauptsächlich in der Nähe des Zellgipfels besondere grosse „Granula mit hellem Zentrum“ oder „Tropfen mit stark gefärbtem Saum“, wie sie von einigen Forschern bezeichnet werden, angetroffen (Fig. V, Zelle 3 und 6; Fig. VII, Zelle 2). Sie erinnern einigermaßen an die von M. Heidenhain in der Beckendrüse von *Triton helveticus*, von Nicolas in den Tränendrüsen sowie von anderen Forschern in Drüsen mit flüssiger Sekretion beschriebenen „Halbmondkörperchen“.

Am häufigsten finden sich jedoch in den hohen Zellen ausser verschiedenen Granulaarten noch Vakuolen. Sie sind gewöhnlich

neben den „Granulis mit hellem Zentrum“ gelegen und infolgedessen bisweilen schwer von ihnen zu unterscheiden (Fig. V, Zelle 1 und 2; Fig. VII, Zelle 3 und 4).

Wie aus der vorliegenden Darstellung hervorgeht, ist zwischen der Zellform und der Struktur derselben eine gewisse Gesetzmässigkeit vorhanden. Diese Gesetzmässigkeit kann natürlich nur als allgemeine Regel, als Bilder, die am häufigsten anzutreffen sind, angesehen werden; in seltenen Fällen fand ich jedoch auch Ausnahmen von dieser Regel, die jedoch eine Erklärung zulassen.

Die vermerkte Gesetzmässigkeit, das Vorhandensein von Mitochondrien und Halbmondkörperchen geben meiner Meinung nach einen Hinweis auf den Sekretionsmechanismus des Plexusepithels. Soviel ich beurteilen kann, verläuft der Sekretionsprozess folgendermassen: die einzelnen Chondriomitenkörner nehmen an Umfang zu, als nähmen sie Nährmaterial aus dem Protoplasma auf; derartige Körner treten in stets zunehmender Zahl auf, während die Zahl der Chondriomiten abnimmt. Weiterhin nehmen die Körner (Granula) an Grösse zu, in ihnen geht ein komplizierter Prozess vor sich, der sich äusserlich durch eine intensivere Färbung der Granula mit saurem Fuchsin und Hämatoxylin nach Heidenhain dokumentiert. Alsdann folgt gleichsam eine Lösung und Umwandlung derselben in Sekrettropfen.

Von der Richtigkeit der hier dargelegten Annahme werde ich überzeugt durch die in letzter Zeit angestellten Untersuchungen an verschiedenen typischen Drüsen. So fanden Regaud et Mawas (1909) Mitochondrien in der Parotis und der Submaxillaris und vermerkten ihre Beteiligung an der Sekretionstätigkeit, dasselbe beschrieb auch Regaud (1909) in der Niere, Policard (1909) und Fiessinger (1909) in der Leber u. a.

Unwillkürlich taucht nun die Frage auf, was denn die Epithelzellen des Plexus chorioideus vorbereiten?

Auf meinen nach Altmanns Verfahren behandelten Präparaten sind fast immer in den Zellen Körner zweierlei Art sichtbar. Die einen derselben färben sich mit saurem Fuchsin und haben die Form und die Grösse typischer Sekretgranula; andere färben sich mit Osmiumsäure schwarz (bei Kaninchen und Hasen), oder dunkelgrau (beim Pferd) oder hellgrau mit einem gelblichen Farbenton (bei Katzen u. a.); ihre Grösse und Form ist äusserst verschieden. In einigen Zellen sind sie klein und einzeln ver-

streut (Fig. VIII; Fig. I, Zelle d); in anderen liegen derartige Körner in Gruppen, vorwiegend zu vier, zusammen. Ausser kleinen Körnern und einzelnen kleinen Anhäufungen derselben sind in den Zellen auch grössere Granula sichtbar (Fig. I). Am häufigsten besonders bei Katzen, Pferden, Hasen und Kaninchen werden grosse, bald homogene, bald körnige, kugelförmige Gebilde, oder wie sie von einigen Autoren bezeichnet werden „Gebilde von Morulaform“ angetroffen (Fig. V, Zelle 1 und 3; Fig. I, Zelle c; Fig. VII).

In welchem Wechselverhältnis beide Arten von Granula stehen, habe ich nicht feststellen können; ich will nur vermerken, dass in Zellen, in denen viele fuchsinophile Granula vorhanden sind, die mit Osmiumsäure gefärbten kugelförmigen Gebilde nur in geringer Zahl sichtbar sind, nicht selten nur ein grosses Gebilde im basalen Teil der Zelle.

Auf Grund meiner Beobachtungen kann ich mit Bestimmtheit aussagen, dass Meek mit seiner Behauptung, als würden die grossen kugelförmigen Gebilde unter normalen Bedingungen nur bei Kaninchen angetroffen, nicht im Recht ist; unrichtig sind meiner Meinung nach auch seine Schlüsse über zweierlei Arten von Sekretion. Es ist schwer, anzunehmen, dass bei allen von mir untersuchten Tieren (Katzen, Pferden, Hasen u. a.) die Epithelzellen des Plexus chorioideus sich unter anormalen Bedingungen befunden haben. Diese Gebilde haben ausserdem auch viele andere Forscher beschrieben, wobei sie am häufigsten für Tropfen einer fettähnlichen Substanz gehalten wurden (Loeper, Engel [1909], Imamura); Galeotti und einige andere erklärten sie für Pigment, Joschimura für Lecithin. Auf Grund einer Reihe von Reaktionen, in Berücksichtigung der Lösung der Substanz der kugelförmigen Gebilde in Alkohol und Äther, ihres Verhaltens zu Osmiumsäure und zu der speziellen Reaktion von Ciaccio<sup>1)</sup>, halte ich es für das wahrscheinlichste, dass in den Bestand dieser Gebilde Lecithin eingeht.

Galeotti, Engel und einige andere Autoren beschreiben noch besondere grosse basophile Gebilde. Ich sah sie nur ein-

<sup>1)</sup> Das Nachweisverfahren von Lecithin nach Ciaccio gründet sich auf die Tatsache, dass das Lecithin nach einer Behandlung mit alkalischen Biechromaten in den gewöhnlichen Fettlösungsmitteln unlöslich wird. Diese Reaktion ergab jedoch bei mir nicht immer günstige Resultate.



bis zweimal in Präparaten, die nach Hermann und Galeotti fixiert und mit saurem Fuchsin und Lichtgrün gefärbt worden waren. Zunächst hielt ich sie für grosse basophile Gebilde, bei einer genaueren Untersuchung und nach Fixierung von Teilen desselben Stückes in verschiedenen Flüssigkeiten habe ich mich davon überzeugt, dass hier dieselben fettähnlichen (Lecithin) Gebilde vorliegen, welche ich soeben beschrieben habe.

Auf ungefärbten, in Hermannscher Flüssigkeit fixierten Präparaten erscheinen sie matt, auf solchen, die mit Lichtgrün gefärbt waren, weisen sie einen leicht grünlichen Ton, wie das gesamte Protoplasma, auf. Es liegt kein Grund vor, anzunehmen, dass die basophilen Granula bei der Behandlung zerstört werden, da das fixierte Material dasselbe Strukturbild vom Epithel des Plexus chorioideus ergibt, wie frisches Gewebe (Fig. XII).

Am Schlusse der Beschreibung der sekretorischen Erscheinungen im Epithel muss ich noch die Frage über die Beteiligung des Kernes an diesem Prozesse berühren. Eine unmittelbare Beteiligung des Kernes an der Bildung der Sekretgranula, wie sie einige Autoren beschreiben (Galeotti u. a.), habe ich nicht gesehen. Ich kann nur angeben, dass ich Kernveränderungen in verschiedenen Phasen der sekretorischen Tätigkeit der Zellen gesehen habe, jedoch keinerlei Gesetzmässigkeit festzustellen vermochte. Ich lasse daher diese Frage offen. Das einzige, was ich über die Kerne in den Epithelzellen des Plexus chorioideus aussagen kann, ist, dass ich vielfach beim Hasen, seltener bei Affen, noch seltener bei Katzen, Pferden und anderen Tieren, zweikernige Zellen wahrgenommen habe (Fig. IX; Fig. I, Zelle b). In einigen Fällen berührten sich die Kerne (Fig. X). Da ich in den Kernen keine Mitosen gesehen habe, einige Bilder jedoch auf eine direkte Teilung hinwiesen, so ist die Annahme zulässig, dass sich die Kerne hier amitotisch teilen.

Häufiger als auf Schnitten habe ich zweikernige Zellen auf Flächenpräparaten nach Behandlung derselben mit Methylenblau gesehen. In ein bis zwei Fällen habe ich (beim Hasen) dreikernige Zellen gesehen (Fig. IX).

Soviel mir bekannt ist, ist eine Teilung der Epithelzellen und speziell zwei- und dreikerniger Zellen von niemand früher im Epithel des Plexus chorioideus vermerkt worden.



### Nerven der Plexus chorioidei.

Nachdem ich mich von der sekretorischen Tätigkeit des den Plexus chorioideus bedeckenden Epithels überzeugt hatte, interessierte mich die Frage über die Ausbreitung der Nerven in diesem Organ. Literaturangaben über diese Nerven sind nur wenige vorhanden; sie geben keine positive Antwort auf die gestellte Frage. In der älteren Arbeit von Benedikt (1874) sind nur einige Hinweise darauf vorhanden, dass in dem Plexus chorioideus des vierten Ventrikels Äste vom Nervus vagus teils mit den Blutgefässen, teils jedoch anscheinend zum Epithel des Plexus verlaufen.

Einige neue Befunde ergaben die Arbeiten von Findlay (1899) und Bochenek (1899). Findlay hat entgegen Bochenek nur vaso-motorische Nervenfasern gesehen, während letzterer beim Frosch in der Paraphyse ein grosses Geflecht auf den Blutgefässen beschreibt, welches Ästchen zum Plexus chorioideus der Seitenventrikel abgibt. Die das Geflecht bildenden Nerven stammen, wie Bochenek nachweisen konnte, aus den die Carotis cerebialis umflechtenden Plexus sympathicus.

Aus dem Mitgeteilten geht hervor, dass noch niemand ausführlich die Nervenverteilung in den Plexus chorioidei selber verfolgt hat, infolgedessen ich mich bemüht habe, diese Frage vermittels einer Färbung der Nerven mit Methylenblau klarzustellen. Ich färbte hierbei folgendermassen: am Gehirn eines frisch getöteten Tieres öffnete ich vorsichtig die Gehirnvatrikel. Ich entfernte die überflüssigen Gehirnteile, wobei ich nur diejenigen Gehirnabschnitte unberührt liess, welche dem Plexus chorioideus anliegen; darauf feuchtete ich die Oberfläche des letzteren mit einer geringen Menge einer schwachen Methylenblaulösung ( $1/800$ — $1/1600$ ) an, worauf das Präparat in einem Thermostaten auf eine für verschiedene Tiere verschiedene Zeit aufgestellt wurde; von Zeit zu Zeit kontrollierte ich den Verlauf der Färbung unter dem Mikroskop. Ich fixierte die Präparate nach der Färbung in molybdänsaurem Ammonium.

Mein Hauptaugenmerk richtete ich auf das Studium der Nerven des Plexus chorioideus des vierten Ventrikels und der Seitenventrikel. In dem Teil des Plexus chorioideus des dritten Ventrikels, welcher dem Foramen Monroi gegenüber liegt, habe ich ein grosses breitmaschiges Geflecht aus sehr dicken mark-

haltigen und marklosen Nervenfasern gesehen. Im Plexus chorioideus des Seitenventrikels habe ich an verschiedenen Stellen ein breitmaschiges Geflecht aus markhaltigen und marklosen Fasern angetroffen; nirgends waren dieselben jedoch so dick, wie in dem angegebenen Geflecht des dritten Ventrikels. Bisweilen habe ich wahrnehmen können, dass von einem Ast des Geflechts sich feinere Zweige absondern, die ihrerseits in noch feinere zerfielen. Letztere verflochten sich miteinander, wobei das gebildete Geflecht unmittelbar unter dem Epithel des Plexus liegt (Fig. XIII).

In einigen Fällen konnte ich feststellen, dass von einigen Ästchen des subepithelialen Geflechts feine Fädchen abgingen, die auf der Oberfläche der Epithelzellen endigten. Ausser diesem Geflecht werden natürlich stets von ihnen deutlich unterschiedliche Geflechte auf den zahlreichen Blutgefäßen angetroffen.

In dem Plexus chorioideus des vierten Ventrikels sah ich den Eintritt dicker Nervenfasern mit der Arteria cerebelli inferior posterior; auch in ihm habe ich wie in dem Plexus der Seitenventrikels häufig zarte subepitheliale Geflechte sowie Geflechte auf den Blutgefäßen beobachtet.

#### Ependym.

Bei der Fixierung ganzer Gehirne kleiner Tiere hatte ich Gelegenheit, auch den Bau des Ependyms des Seitenventrikels kennen zu lernen. Auf derartigen Präparaten konnte ich in den Ependymzellen deutlich sowohl fuchsinophile Granula als auch Vakuolen wahrnehmen. Diese Bilder bestätigen die von Studnička (1900) ausgesprochene Annahme von einer sekretorischen Tätigkeit überhaupt des Ependyms der Gehirnhöhlen.

#### Ergebnisse.

Das Studium des feineren Baues des den Plexus chorioideus des Seitenventrikels und des vierten Gehirnentrikels bedeckenden Epithels ergibt positive Resultate hinsichtlich der Beteiligung derselben an der Bildung des Liquor cerebrospinalis.

In den ruhenden Drüsenzellen des Plexus chorioideus sowie in den frühen Sekretionsstadien sind Mitochondrien vorhanden, hinsichtlich derer Gründe vorliegen, sie für identisch mit den vegetativen Fäden Altmanns zu halten. In den späteren Sekretionsstadien sind in den Epithelzellen Gebilde sichtbar, die an die Halbmondkörperchen von M. Heidenhain erinnern.

Zahlreiche Nervenfasern bilden im Plexus chorioideus gröbere und feinere Geflechte sowohl auf den Blutgefäßen als auch unterhalb des Plexusepithels, wobei vom subepithelialen Geflecht feinste Fädchen abgehen, welche auf der Oberfläche der Epithelzellen endigen.

Die Epithelzellen des Plexus chorioideus enthalten gewöhnlich einen Kern, doch werden auch zwei- und dreikernige Zellen angetroffen, wobei die Teilung des Kerns augenscheinlich durch Amitose erfolgt.

Hinsichtlich der von den Drüsenzellen ausgearbeiteten Produkte gelang es mir nur festzustellen, dass unter ihnen Lecithin vorhanden ist.

**Literaturverzeichnis.**

- Benedikt<sup>1)</sup>: Über die Innervation des Plexus chorioideus inferior. Schmidts Jahrbücher, 1874.
- Bochenek: Über die Nervenendigungen in den Plexus chorioidei des Frosches. Bull. inter. de l'Acad. de Cracovie, Nr. 7, 1899.
- Cappelletti<sup>1)</sup>: L'écoulement du liquide cerebrospinal par la fistule cephalorach. en conditions norm. et sous l'influence de quelques médicaments. Arch. Ital. de Biol., Vol. 36, 1901.
- Cavazzani<sup>1)</sup>: Sur la circulation du liquide cerebro-spinal. Arch. Ital. de Biol., Vol. 18, 1893.
- Ciaccio: Über das Vorkommen von Lecithin in den cellularen Entzündungsprodukten und über besondere lipoidbildende Zellen (Lecithinzellen). Zentralbl. Allg. Path., 1909, Bd. 20, Nr. 9.
- Champy: A propos de mitochondries des cellules glandulaires et des cellules renales. Comp. rend. de la Société Biol., 1909.
- Engel: Über die Sekretionserscheinung in den Zellen der Plexus chorioidei des Menschen. Arch. f. Zellforsch., H. I, 1908.
- Fiessinger: Contributions a l'étude des degenerescen. de la cellule hepatique. Comp. rend. d. l. Soc. Biol., 1909.
- Findlay: The choroid plexus of the lateral ventricles of the brain. Brain Nr. 86, Vol. 22, 1899.
- Francini<sup>1)</sup>: Sulla struttura e la funzione dei plessi corioidei. Lo sperimentale., Bd. LXI, 1907.
- Galeotti: Studio morfologico e citologico della volta del'diencephalo in alcuni vertebrati. Riviste di Patolog. nerv. e ment., 1897.
- Derselbe: Über die Granulationen in den Zellen. Int. Monatsschr. f. Anat. u. Phys., Bd. XII, 1895.
- Haeckel: Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Plexus chorioid. Virchows Arch., Bd. 16, 1859.
- Heidenhain: Plasma und Zellen. 1907.
- Imamura: Beiträge zur Histologie des Plexus chorioideus des Menschen. Arb. a. d. Neurol. Inst. a. d. Wien. Univ., H. VIII, 1902.
- Joschimura: Das histochemische Verhalten des menschlichen Plexus chorioideus. Arb. a. d. Neurol. Inst. a. d. Wien. Univ., Bd. 18, H. I, 1909.
- Loeper: Sur quelques points de l'histologie normale et pathologique des plexus chorioïdes de l'homme. Comp. rend. de la Soc. Biol., T. 56, 1904.
- Meek: A study of the choroid plexus. Journal of Comparative Neurol. and Psychol., Vol. XVII, Nr. 3, 1907.
- Pettit et Girard: Processus secret. dans les cellules de revêtement des plexus chor. des vent. lat., consecutives a l'administ. de muscarin et d'éther. Comp. rend. de la Soc. Biol., T. 53, 1901.
- Policard: Notes histophysiologiques sur la cellule hepatique. Comp. rend. de la Soc. Biol., 1909.

<sup>1)</sup> Diese Arbeiten waren mir nur in Auszügen bekannt.

- Prenant: Les mitochondries et l'ergastoplasme. Journ. de l'Anatom. et de la Phys., Nr. 3, 1910.
- Regaud et Mawas: Sur les mitochondries des glandes salivaires chez les mammifères. Comp. rend. de la Soc. Biol., 1909.
- Dieselben: Ergastoplasme et mitochondries dans les cellules de la glande sous-maxillaire de l'homme. Comp. rend. de la Soc. Biol., 1909.
- Regaud: Participation du chondriome à la formation des grains de ségrégation dans les cellules des tubes contournés du rein. Comp. rend. de la Soc. Biol., 1909.
- Schläpfer<sup>1)</sup>: Über den Bau und die Funktion der Epithelzellen des Plexus chorioideus. Zieglers Beiträge, VII, 1905.
- Studnička: Untersuchungen über den Bau des Ependyms der nervösen Zentralorgane. Anat. Hefte, H. XLVIII, 1900.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel X.

- Fig. 1. Katze. Schnitt durch den Plexus chorioideus des vierten Hirnventrikels. Behandlung nach Altmann. Reichert, homog. Immers.  $\frac{1}{12}$ . Okul. Leitz I. Eingeschobener Tubus. Abbildung vergrößert. a = Vakuolen; b = zweikernige Zelle; c = grosses fettähnliches Gebilde; d = zwei Arten von Granula: 1. fuchsinophile, 2. mit Osmiumsäure gefärbte; e = Durchschnitt einer drüsenförmigen Einsenkung des Plexus chorioideus. Sämtliche Zellen enthalten fuchsinophile Zellen in verschiedener Menge.
- Fig. 2. Katze. Das den Seitenventrikel bedeckende Epithel. Fixiert in dem modifizierten Gemisch von Altmann. Färbung mit Hämatoxylin nach Heidenhain. Zeiss, Apochromat 1,30, 2 mm. Comp.-Okul. 8. Tubuslänge 160. Mitochondrien sowie eine geringe Menge von Granula sichtbar.
- Fig. 3. Katze. Seitenventrikel. Fixierung, Färbung und Vergrößerung wie in Fig. 2. In der mittleren Zelle sind Mitochondrien und kleine Granula, in den seitlich gelegenen eine grössere Anzahl von Granula sichtbar.
- Fig. 4. Maus. Seitenventrikel. Fixierung und Färbung nach Altmann. Apochromat Zeiss 1,30, 2 mm. Okul. Reichert 4. Tubuslänge 160. Fuchsinophile Körner.
- Fig. 5. Pferd. Seitenventrikel. Fixierung und Färbung wie in Fig. 4. Zeiss, Apochromat 1,30, 2 mm. Comp.-Okul. 8. Tubuslänge 160. Fuchsinophile Körner; Halbmondkörperchen; Vakuolen; fettähnliche Gebilde.
- Fig. 6. Katze. Vierter Ventrikel. Fixierung und Färbung wie in Fig. 2. Apochromat Zeiss 1,30, 2 mm. Comp.-Okul. 8.
- Fig. 7. Katze. Seitenventrikel. Behandlung wie in Fig. 2. Zeiss, Apochromat 1,30, 2 mm. Comp.-Okul. 8. Tubuslänge 160.

<sup>1)</sup> Diese Arbeiten waren mir nur in Auszügen bekannt.

- Fig. 8. Affe. Seitenventrikel. Fixierung und Färbung nach Altmann. Zeiss, Apochromat 1,30, 2 mm. Comp.-Okul. 12. Tubuslänge 160. Zwei Arten von Granula.
- Fig. 9. Affe. Vierter Ventrikel. Behandlung nach Altmann; Tuschzeichnung. Zeiss, Apochromat 1,30, 2 mm. Comp.-Okul. 12. Tubuslänge 160.
- Fig. 10. Dasselbe Präparat. Vergrößerung wie in Fig. 7.
- Fig. 11. Hase. Seitenventrikel. Oberflächenansicht. Färbung in Methylenblau; fixiert in molybdänsaurem Ammonium. Vergrößerung wie in Fig. 7. a = in Alkohol aufgelöste fettähnliche Gebilde.
- Fig. 12. Katze. Seitenventrikel. Frisches Gewebe in physiologischer Kochsalzlösung. Sofort nach Eröffnung des Seitenventrikels abgezeichnet. Reichert, homog. Immers.  $\frac{1}{12}$ ; Okul. 4. a = fettähnliche Gebilde. Überall sind verschieden grosse glänzende Körner sichtbar.
- Fig. 13. Pferd. Seitenventrikel. Nervengeflecht im Plexus chorioideus. Gefärbt mit Methylenblau; fixiert in molybdänsaurem Ammonium. Reichert, homog. Immers.  $\frac{1}{12}$ ; Comp.-Okul. 8. a = Blutgefässe; b = markhaltige Nervenfasern; c = vasomotorische Nervenfasern; d = marklose Nervenfasern. In der Tiefe ist das zarte subepitheliale Geflecht sichtbar.



## Betrachtungen über den tatsächlichen Bau und die künstlich hervorgerufenen Deformationen der markhaltigen Nervenfasern.

Von  
J. Nageotte.

Hierzu Tafel XI und 4 Textfiguren.

Nichts ist leichter, als künstliche Netze in der Markscheide der Nervenfasern sichtbar werden zu lassen; daher beschäftigen sich seit langem schon die Histologen mit diesen Bildungen. Erst kürzlich hat Nemiloff in zwei seiner Arbeiten sie wieder aufleben lassen, indem er versuchte, ihnen mit Hilfe der Ehrlich'schen Methode Beweiskraft zu verleihen.<sup>1)</sup>

Ich möchte den Mechanismus beleuchten, der jene Netzbildungen hervorruft und zeigen, wie sie gewöhnlich von wichtigen Veränderungen des Achsenzylinders begleitet sind. Ich dünke, es wäre an der Zeit, diese Artefakte auszuschneiden und eine genaue Beschreibung der Struktur der Nervenfasern, jenes wunderbaren Kraftleiters, zu geben, der man früher oder später das Geheimnis des nervösen Fluidums ablocken wird.

Ich werde zuerst zeigen, wie die Nervenfasern gebildet sind,<sup>2)</sup> wobei ich in allem auf dem Standpunkte objektiver Kritik bleiben werde. Alsdann werde ich auf die Veränderungen der Nervenfasern eingehen. Es wird hier nur von der peripherischen Nervenfasern die Rede sein: die zentrale Nervenfasern weicht in bezug auf die Anordnung ihrer Elemente ein wenig von der peripheren ab, ohne jedoch im Bauprinzip wesentlich verschieden zu sein. Ich habe nur die Nerven der Säugetiere gründlich untersucht —

<sup>1)</sup> Anton Nemiloff: Einige Beobachtungen über den Bau des Nervengewebes bei Ganoiden und Knochenfischen. Teil II: Der Bau der Nervenfasern. Arch. f. mikr. Anat., Band 72, 1908. — Derselbe: Über die Beziehung der sogenannten Zellen der Schwann'schen Scheide zum Myelin in den Nervenfasern von Säugetieren. Ibid., Bd. 76, 1910.

<sup>2)</sup> Ausführliche anatomische Einzelheiten, sowie ein Exposé der Fragen, die nicht in den Rahmen dieser Arbeit gehören, findet man in einer Reihe von Mitteilungen (Société de Biologie 1909 et 1910. Académie des Sciences 1910. Comptes rendus de l'Association des Anatomistes 12<sup>e</sup> réunion. Bruxelles 1910.)

aber ich habe mich davon überzeugen können, dass, abgesehen von der Zahl der Schwannschen Zellen, kaum ein Unterschied zwischen den Nerven der Fische und denen der höheren Säugetiere besteht; in diesem Punkte stimme ich durchaus mit Nemiloff überein.

### **I. Die tatsächliche Struktur der markhaltigen Nervenfaser.**

Die nebenstehende schematische Darstellung (S. 247) fasst zusammen, was ich in bezug auf die markhaltige Faser in Erfahrung gebracht habe. Trotz ihres schematischen Charakters ist sie mit dem Bestreben, die Formen und tatsächlichen Verhältnisse im ganzen wie im einzelnen genau innezuhalten, hergestellt. Es finden sich auf dieser Zeichnung Linien, deren Genauigkeit als absolut sicher gelten darf und andere, die nur als wahrscheinlich bestehende anzusehen sind; erstere sind diejenigen, die auf Grund wiederholter Beobachtungen an der überlebenden Nervenfaser ohne Einwirkung eines Fixierungsmittels festgestellt wurden; letztere sind diejenigen, welche die für histologische Untersuchungen angewandten technischen Verfahren ergaben; selbst zahlreiche, verschiedene und zusammenlaufende technische Verfahren können nur zu Resultaten führen, die man nicht anders als wahrscheinliche und annähernd richtige bezeichnen darf.

#### **a) Morphologie der markhaltigen Nervenfaser in den interannulären Segmenten.**

Die allgemeine Form der Faser, ihrer Einschnürungen und Einkerbungen ergibt sich aus der Untersuchung eines gleich nach seiner Entnahme in einer adäquaten Flüssigkeit (humor aqueus, Blutserum, 1% Kochsalzlösung, Lösung von zitronensaurem Natron von gleichem osmotischem Druck [ $\Delta = -0,55$ ]), dissoziierten Nerven. Wenn man vorsichtig zu Werke geht, über eine gute Objektivlinse verfügt und die Beleuchtung sorgfältig reguliert, dann sieht man diejenigen Fasern, die von den Zufällen der Zerkleinerung verschont geblieben sind, sich in einer Reinheit der Linien und Beständigkeit der Form darstellen, die von der Treue der erhaltenen Bilder zeugen. Es genügt einmal eine unberührte Faser gesehen zu haben, um zu verstehen, dass kein Artefakt diesen zarten Kristallzylinder herzustellen vermöchte, der als die primitive Form erscheint, aus der die ganze Reihe der

traumatischen Veränderungen entspringt, die man auf dem übrigen Teil des Präparates beobachten kann.

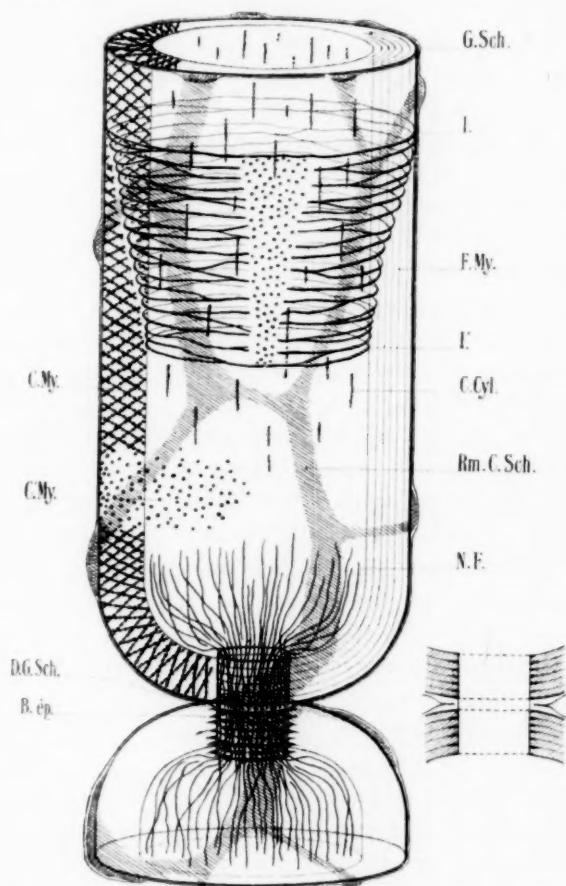


Fig. 1. Graphisch perspektivische Darstellung einer markhaltigen Nervenfasern. Daneben rechts der Schnürring im Längsschnitt gesehen. F. My. = Myelinblätter; C. My. = Chondriomiten der Markscheide; C. My. = Die von den Chondriomiten auf der Oberfläche der Scheide gebildete Zeichnung; B. ép. = Bracelet épineux (die Stacheln sind nur in der unteren Hälfte dargestellt); C. Cyl. = Chondriomiten des Achsenzylinders; I. I. = Schmidt-Lantermansche Einkerbung, enthaltend das Rezzoniosche Gerüst und Körner (diese letzten nur auf einem Teil ihrer Ausdehnung dargestellt); G. Sch. = Schwannsche Scheide; D. G. Sch. = Blende der Schwannschen Scheide; Rm. C. Sch. = Protoplasmatisches marginales Netz der Schwannschen Zelle; N. F. = Neurofibrillen.

Man erkennt, dass der Achsenzylinder enorm ist im Verhältnis zu dem Fortsatze des Zellkörpers, aus dem er hervorgegangen ist; ferner, dass die Markscheide in der ganzen Ausdehnung ein und derselben Faser eine durchaus gleichförmige Dicke besitzt, die kaum ein Drittel vom Durchmesser des Achsenzylinders beträgt; bei den meisten Fasern ist das Verhältnis sogar bedeutend geringer:  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{5}$ ,  $\frac{1}{6}$ , ja noch weniger. Die Abplattung der Faser durch den Druck des Deckglases kann allerdings den Achsenzylinder umfangreicher erscheinen lassen, als er ist. Dieses ist Ursache von Irrtümern, die jedoch minimal sind, wenn man sich an diejenigen Fasern hält, deren Kaliber auf einer gewissen Strecke sich merklich gleich bleibt. Sobald also die Markscheide eine Dicke annimmt, die derjenigen des Achsenzylinderdurchmessers gleich oder ihr überlegen ist, kann man getrost behaupten, dass ein Artefakt vorliegt. Wollte man solche Bilder als der Wirklichkeit entsprechend auffassen, so hiesse das einen groben Irrtum begehen, der viele andere nach sich zieht, wie wir weiterhin sehen werden.

Bei der Zerfaserung frischer Nerven sieht man auch sehr gut die Chondriomiten des Achsenzylinders. Doch scheinen hier im Gegensatz zu dem, was von anderer Seite behauptet wird, die Neurofibrillen selbst mit Hilfe von Belichtung auf dunklem Grunde (Paraboloid-Hohlspiegel von Siedentopf) nicht sichtbar zu werden — ausgenommen vielleicht unter gewissen physiologischen Bedingungen.

#### Blättrige Struktur der Markscheide.

Wenn wir einen Augenblick die normalen Bilder verlassen, um die traumatischen Artefakte zu betrachten, so sehen wir, dass sich die Substanz der Nervenscheide bei leichter Verletzung in äusserst dünne Lamellen spaltet. Diese Gebilde sind seit langem bekannt, sind aber oft falsch gedeutet worden. Manche Autoren beschreiben Fäden, die in Wirklichkeit nur optische Schnitte von dünnen Lamellen sind; es bilden sich bei den verschiedenen Arten von Veränderungen der Nervenscheide keinerlei Fäden, die Lamellen trennen sich vielmehr indem sie vielerlei Windungen beschreiben und so jede für sich allein sichtbar wird. Die Spaltung beginnt mit den Schmidt-Lantermanschen Einkerbungen und gibt über den schon Mauthner bekannten

blättrigen Bau des Myelins wertvolle Aufschlüsse, die durch verschiedene andere Tatsachen bestätigt werden. Da dieses ein für die Physiker äusserst interessanter Punkt ist, will ich etwas länger dabei verweilen. Man kann diese Struktur sehr leicht auf Querschnitten von Nerven sichtbar werden lassen; es genügt, die Nerven einen Tag in Kaliumbichromat mit 2,5% Essigsäure zu fixieren und sie mit Eisenhämatoxylin zu färben. Man bemerkt alsdann ein Quellen des Myelins, das um so stärker ist, je grösser der Zusatz an Essigsäure ist, und das von einem entsprechenden Schrumpfen des Achsenzylinders begleitet wird, der auf dem Schnitt ein sternförmiges Aussehen annimmt. Das Quellen der Scheide wird durch das Auseinandertreten der Blätter verursacht, die sich wunderbar schön in Form von sechs bis sieben konzentrischen Kreisen darstellen. Ein sternförmiges Gebilde, das vom Achsenzylinder ausgeht, durchschneidet diese Kreise und bringt eine Zeichnung hervor, die einem Spinngewebe oder dem Querschnitt eines Baumstammes gleicht. Wir werden weiterhin sehen, dass diese strahlentörmig angeordneten Bahnen aus Protoplasma bestehen, das sich direkt auf den Achsenzylinder fortsetzend die unzähligen Chondromiten der Markscheide enthält. Je nachdem nur Kaliumbichromat mit Essigsäure verwendet wird oder der Fixierung ein mehr oder weniger langes Verweilen in einfachem Kaliumbichromat folgt, werden entweder die protoplasmatischen Linien oder die Kreise des Myelins besser zum Vorschein kommen. (Photo. 20 und 23 der Taf. XI).

Diese Zerlegung der Markscheide durch Kaliumbichromat mit Essigsäure zeigt also, ebenso wie die Dissoziation im frischen Zustande, den blättrigen Bau der Markscheide. Sie spaltet diese aber in eine viel geringere Anzahl von Blättern. Da die Zahl der so sichtbar werdenden Blätter sich ziemlich gleich bleibt (ich habe nur die grössten Fasern im Auge) und ihre Dicke gleich ist, so denke ich, dass jedes von ihnen aus der Verlötung einer bestimmten Anzahl feinerer, elementarer Lamellen besteht; die Leichtigkeit, mit der sie sich trennen, lässt mich annehmen, dass sie im lebenden Zustande durch äusserst feine Schichten einer Substanz voneinander isoliert sind, die nur zu quellen braucht, um die beobachteten Wirkungen hervorzurufen.

Man könnte vermuten, dass die so erscheinenden Kreise nicht das Myelin selbst, sondern gerade diese hypothetische

Substanz darstellen, die zwischen den Blättern des Myelins eingelagert zu sein scheint. Aus verschiedenen Gründen halte ich letztere Annahme nicht für richtig. Übrigens ist dies aber durchaus unwichtig; in jedem Falle ist das physikalische Resultat dasselbe:

Die Nervenscheide ist wie ein Kondensator gebaut.

Um einen solchen Bau besser zu verstehen, bringe man auf chemischem Wege gewonnenes, in Alkohol gelöstes reines Myelin in Wasser und untersuche die Mischung unter dem Mikroskop. Diese Substanz lagert sich in Gestalt von Hohlkugeln ab, von denen Hohlzylinder ausgehen, die wirklichen Nervenschläuchen zum Verwechseln ähnlich sehen. In jedem der erhaltenen Bilder sind die Wände wie die Scheide der Nervenfasern an jedem ihrer Punkte von gleicher Dicke, sie besitzen dasselbe glänzende Aussehen und doppelte Lichtbrechung. Meist sieht man sehr deutlich, dass diese Wände Streifungen zeigen und sogar eine viel deutlichere blättrige Struktur besitzen als die Scheide der Nervenfasern, da sie ohne Hilfe von Dissoziation erscheint.

Die chemische Substanz, die man Myelin nennt, besitzt also die Eigenschaft, sich in Lamellen anzuordnen, wenn sie durch ein auflösendes Reagens wie Alkohol flüssig gemacht ist und durch Zusatz von Wasser in den Zustand grosser Zerteilung gebracht wird. Diese Eigenschaft macht es zu einem flüssigen Kristalle, was man an seiner doppelten Lichtbrechung erkennt. Das Experiment zeigt, dass die sich so bildenden Lamellensysteme sich so viel man will auseinander ziehen lassen, aber nicht wieder zusammengehen. Da sie jeder Elastizität bar sind, behalten sie die einmal angenommenen Dimensionen; wir werden später diesen Mangel an Elastizität bei den Veränderungen der Markscheide unter dem Einfluss von Verletzungen näher betrachten. Eine Folge dieser physikalischen Eigentümlichkeiten ist die Beständigkeit der Bildungen in Gestalt von Hohlzylindern, trotzdem die flüssige Natur der Substanz das Bestreben zeigen müsste, eine sphärische Gestalt anzunehmen. Da die Zylinder nun aber geschlossen und ihre Kapazität begrenzt ist, könnte eine solche Umwandlung nur dank einer Zusammenziehung der Wände, begleitet von einer Verdickung der Lamellen zustande kommen,



was mir unter den gegebenen Bedingungen des Experiments nicht möglich scheint. Dies alles zeigt, dass in der Myelin gewisse Kräfte vorhanden sind, die teils als Antagonisten der oberflächlichen Spannung wirken.

Die Umbildung des Zylinders in Kugeln kann also nur durch Segmentierung stattfinden, wenn die Zylinder lang genug sind, und das findet in der Tat bei der Wallerschen Entartung statt, wenn der Achsenzylinder zerfällt. Die Konsistenz des normalen Zylinders genügt, um diese Neigung zur Segmentierung zu verhindern, die sich im Beginn der Wallerschen Entartung oder bei eben ausgeschnittenen Nerven durch eine rosenkranzförmige Bildung äussert, die den Anfang eines Zerfalls des Zylinders andeutet.

Die Markscheide der lebenden Faser bleibt also im Gleichgewicht in ihrer zylindrischen Form, ohne dass man irgend einen Stützapparat für sie anzunehmen brauchte. Der gegenseitige Druck der Fasern im Nerven kann nur dazu beitragen, dieses Gleichgewicht aufrecht zu erhalten. Selbstverständlich kann aber dieser ganze Bau, der auf dem Spiel der molekulären Kräfte beruht, nur in den Grenzen der gewöhnlichen Dimensionen der Nervenfasern stabil bleiben.

b) Die Ranvierschen Schnürringe und die Doubles  
bracelets épineux.

Die Morphologie der Schnürringe beruht natürlich auf dem blättrigen Bau des Myelins und darum verweise ich an dieser Stelle darauf. Mein Schema, die Textfig. 2 und die Fig. 1—14 der Taf. XI zeigen, wie die Scheide sich am äussersten Ende jedes Segments umbiegt, indem sie einen regulären Bogen beschreibt, um sich senkrecht zu dem Achsenzylinder zu stellen, und nun den verengten Teil desselben ringförmig zu umgeben. Auf diesem ganzen Wege behält die Scheide ihre unveränderte Dicke; da der Teil des Achsenzylinders, auf dem sie endet, ebenfalls genau zylindrisch ist, so setzt sich also im normalen Schnitte die Markscheide auf dem Achsenzylinder fest, und zwar so, dass jedes Blatt der Scheide mit seinem Rande dem Achsenzylinder anhaftet. Alle Flächen haben hier eine geometrische Form und die Winkel sind scharf ausspringend, weil die Elementarlamellen der Markscheide alle in derselben Höhe durchschnitten sind.

Man hat viel über die Morphologie dieses Teiles der Nerven-  
faser gestritten und scheint im allgemeinen der von Nemiloff  
vertretene Meinung beizustimmen: Der Achsenzylinder behalte



Fig. 2. Ranviersche Schnürringe. N. ischiadicus des Kaninchens; die Fasern wurden unter den größten ausgewählt. Vergrößerung 1150. Apochromat 2 mm, Apert. 1.40, Comp.-Okul. 4. Zeiss. (Die photographischen Negative wurden mit 650 Durchmesser hergestellt.) a und b — frische Nerven, dissoziiert in einer isotonischen Lösung von zitronensaurem Natron. Man bemerkt die regelmässig zylindrische Form des engen Teils des Achsenzylinders und das Fehlen von renflements biconiques; die Regelmässigkeit der Kurven, welche die gegeneinander lehnenen Myelinkuppeln beschreiben; die scharfen Winkel, die die beiden Oberflächen dieser Kuppeln mit der zylindrischen Wand des sie durchschneidenden Kanals bilden; endlich die feine Querstreifung dieser Wand. c — ein in Lagnessescher Flüssigkeit J fixierter Nerv, mit Säurefuchsin gefärbt (Paraffinschnitt). Man sieht den „cylindre de renforcement de la gaine du cylindraxe“ sich ohne Unterbrechung auf der ganzen Länge des engen Teils des Achsenzylinders hinziehen. Die Markscheide ist auf der Höhe ihrer Einfügung in den engen Teil des Achsenzylinders etwas verdickt, infolge einer an dieser Stelle stattfindenden Spaltung in Lamellen, die in der Figur nicht deutlich zu sehen ist; im übrigen Teil ihres Verlaufes hat die Scheide wie auch der Achsenzylinder an Dicke verloren. d — ein Nerv, der 14 Tage lang in 5% Kaliumbichromat im Wärmeschranke fixiert und mit Säurefuchsin nach Altmann gefärbt wurde (Paraffinschnitt). Double bracelet épineux, diskontinuierliche Bildung; Stacheln von verschiedener Länge. Der Achsenzylinder ist nicht sichtbar. Man sieht, die Faser seitlich begrenzend, die Balken des „réseau protoplasmique marginal“ der Schwannschen Zelle.

sein Volumen auf der Höhe des Schnürringes. Ich werde weiterhin darlegen, auf welche Artefakte und physiologische Besonderheiten dieser Irrtum sich gründet.

Es genügt, einmal einen intakten Schnürring an einer durchaus frischen Nervenfasern beobachtet zu haben, was allerdings ziemlich schwer ist, um über diesen Punkt ins Klare zu kommen.<sup>1)</sup>

Das Studium der traumatischen Veränderungen der Schnürring-Partie ist gleichfalls lehrreich; es gestattet ein deutliches Erkennen der Insertion einer jeden durch Spaltung isolierten Marklamelle auf den verengten Teil des Achsenzylinders. Ja, gerade unter diesem mehr oder weniger deutlich ausgeprägten Bilde stellte sich die grosse Mehrzahl der Schnürringe selbst in den am besten gelungenen Dissoziationen dar. Die Empfindlichkeit dieser Teile ist so gross, dass man nur ausnahmsweise im überlebenden Nerven einen ganz intakten Schnürring findet; das, was man gewöhnlich sieht, sind Schnürringe, von denen nur die Hälfte oder ein Viertel ihren normalen Bau bewahrt haben, sowie die meisten der von mir photographierten. Es kann jedoch über die tatsächliche Gestalt der Schnürringe kein Zweifel bestehen, höchstens könnte man über den genauen Abstand zwischen den zwei Myelinkuppeln streiten; sehr oft erscheint dieses infolge der erlittenen Zerrungen übertrieben. Indem ich mich auf diejenigen Bilder stütze, die mir am wenigsten deformiert schienen, glaube ich annehmen zu dürfen, dass sie ungefähr den vierten Teil der Dicke der Markscheide beträgt; das ungefähr zeigen die Präparate,

<sup>1)</sup> Das technische Verfahren, welches mir die besten Resultate gegeben hat, ist folgendes: Bei einem jungen Kaninchen, das durch Verbluten getötet wurde, legt man den Ischiadicus sorgfältig bloss, schneidet dann mit der Spitze eines haarscharfen Seziermessers den N. tibialis int. der Länge nach auf, durchschneidet den Ischiadicus mit der Schere und isoliert ein Fragment von 5—6 mm, das man in einem Tropfen physiologischer Kochsalzlösung oder besser in einer Lösung von zitronensaurem Natron von gleichem osmotischem Druck auf den Objektträger bringt. Mit Hilfe von Nadeln befreit man dieses Fragment von seiner zuvor geöffneten Scheide, wobei man jede Zerrung sorgfältig vermeidet; es bleibt ein Nervenzyylinder, der unter dem Druck des Deckglases platt gedrückt wird. Die Bündel der Wurzeln der Spinalnerven haben entgegen aller meiner Erwartung keine so guten Resultate gegeben. Dünne Membranen, deren Studium oft anempfohlen wurde, in der Absicht, jede traumatische Veränderung zu vermeiden, enthalten zu feine Nervenfasern, als dass man die Morphologie der Schnürringe an ihnen analysieren könnte; das beweist die Tatsache, dass keiner der Autoren, die dieses Verfahren angewendet haben, die wesentlichen Punkte des Aufbaus dieses Teiles gesehen haben.

auf denen die „bracelets“ nach Fixierung in Kaliumbichromat, mit Säurefuchsin nach Altmann oder frisch nach Ehrlich-Bethe gefärbt sind. Übrigens wird diese Entfernung zwischen den Kuppeln je nach dem Spannungsgrad des Nerven verschieden sein.

Mehrere Reagentien gestatten die Gestalt der Schnürringe wenigstens in ihren Hauptlinien zu erhalten: Osmiumsäure, besonders Osmiumchromsäure und die Laguesse'sche Flüssigkeit J; man darf aber die Nerven nicht spannen, wie man es gewöhnlich tut: Die Längsschnitte solcher Stücke präsentieren sich zwar lange nicht so schön, man vermeidet jedoch die Zerrungen, die beim Fixieren eintreten können und eine verhängnisvolle Wirkung auf die Schnürringe ausüben. Natürlich leidet die Sauberkeit der Linien und an die Stelle der geometrischen Kurven treten mehr oder weniger eckige Konturen. Endlich darf man nicht vergessen, dass selbst in den besten Präparaten nur eine sehr geringe Anzahl gut fixierter Schnürringe sich vorfindet (Textfig. 2, c).

Der verjüngte Teil des Achsenzylinders, der — ich wiederhole es — durchaus zylindrisch ist und, wenn intakt, keine Spur von doppelkegelförmiger Verdickung zeigt, bildet also den Schlussstein für das Gewölbe der Markscheide. Der Kontakt wird hergestellt mit Hilfe eines merkwürdigen Gebildes, das ich im vorigen Jahre beschrieben habe: es ist das „Double bracelet épineux“. Die Struktur desselben ist kompliziert, es besteht 1. aus einer nicht unterbrochenen zylindrischen Scheide, die den Achsenzylinder in Höhe des Schnürringes umgibt und die ich „cylindre de renforcement de la gaine du cylindraxe“ genannt habe; 2. aus einer Serie kreisrunder Kämme („crêtes“), fünf oder sechs für jede Hälfte; 3. aus den auf diesen Kämmen sitzenden Stacheln. Von alledem sieht man im frischen Zustand nur die kreisrunden Kämme, die in Gestalt einer feinen Streifung auf der Innenseite des zylindrischen Kanals erscheinen, der durch die Durchbohrung der Markscheide seitens des verjüngten Teiles des Achsenzylinders entstanden ist (Fig. 2a und b, Phot. 4 der Taf. XI). Dieses genügt, um die Gewissheit zu haben, dass die „bracelets“ im lebenden Zustande vorhanden sind und im allgemeinen eine Form haben, die grosse Ähnlichkeit mit derjenigen besitzt, die wir sehen, wenn man sie elektiv färbt.

Dagegen werde ich mich wohl hüten, zu behaupten, dass in Wirklichkeit solche Stacheln existieren, wie wir sie in den

Präparaten zu sehen bekommen. Gewiss existiert da aber eine Substanz, die sich von allen benachbarten unterscheidet. Wenn man nämlich einen Nerven eine Zeitlang — vielleicht eine Woche, in Kaliumbichromat fixiert, dann erscheint die Markscheide mit den Resten der Chondriome angefüllt, die zumeist stark verändert sind. Diese Reste, die sich lebhaft färben und eine Art Netz bilden, ähnlich dem Protoplasmagerüst Nemiloffs, verdecken zum Teil die „Doubles bracelets epineux“. Hat man dagegen die Nerven zwei Wochen lang in Doppelchromsaurem Kali gelassen, dann färben sich die Chondriomreste kaum und die bracelets wie auch die Körner der Schmidt-Lantermanschen Einkerbungen treten prächtig gefärbt hervor: ein längeres Verweilen nimmt diesen beiden Organiten die Möglichkeit sich zu färben. Die bracelets bestehen also aus einer Substanz, deren Färbung eine andere Zeitdauer erfordert als die der Chondriome.

Hätte Nemiloff das von mir angegebene Verfahren angewandt, so hätte er sicher nicht so leichthin behauptet, dass sie durch ich weiss nicht welches Artefakt entstehen. Sein Irrtum ist um so weniger verständlich, als die „bracelets“ sehr gut nach Ehrlich gefärbt werden können (Textfig. 3, Phot. 21 b., c., d., Taf. XI). Allerdings ist es sehr schwierig, sie intakt zu erhalten, wegen der Manipulationen, denen der frische Nerv bei dem Ehrlichschen Verfahren unterworfen ist. Bald sind sie allein, bald zusammen mit dem Achsenzylinder gefärbt, niemals aber habe ich gleichzeitig mit ihnen Fetzen von Protoplasma gefärbt gesehen. Die Art und Weise des Färbens ist verschieden. Man kann einfach eine dünne zylindrische Scheide haben, die den verjüngten Teil des Achsenzylinders umhüllt, oder dieselbe Scheide mit parallelen Kreisen, oder endlich eine vollständige Bildung mit Stacheln. Im letzteren Falle aber schlägt sich das Blau in solcher Menge nieder, dass alle Einzelheiten sich in der Trübung der gesamten Bildung verlieren und dass die Trennung, die zwischen den beiden Hälften des bracelet besteht, kaum sichtbar wird. Es kommt vor, dass nur eine Hälfte sich färbt, während die andere vollkommen unsichtbar bleibt (Fig. 3, f).

Sehr oft werden die Bilder durch Läsionen verändert. Die bracelets können in einen langen gleichförmigen Streifen verwandelt werden, der sich am Achsenzylinder entlang zieht. Eine

interessante Veränderung erscheint aber unter dem Einfluss nicht so starker Verletzungen: zuerst können die zwei Hälften weit auseinander klaffen (Phot. 21, d); oft ist die Bildung durch Zerrung dissoziiert und man sieht eine Serie von Kreisen, die sich in drei bis vier voneinander getrennten Ringen zusammenschliessen (Fig. 3, e., g.), einer dieser Ringe kann schräg stehen und in einem Punkte dem darüber liegenden Ringe, in einem diametral gegenüberliegenden Punkte dem unter ihm befindlichen Ringe anliegen. Alle diese Besonderheiten sind leicht zu ver-

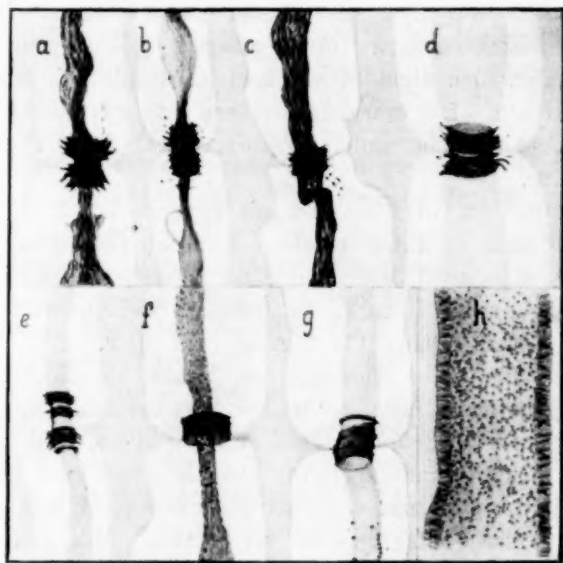


Fig. 3. Fasern von der Cauda equina des Meerschweinchens, mit Methylenblau nach Ehrlich-Bethe gefärbt. Apochromat 2 mm, Apert. 1,40, Comp.-Okul. 8, Zeiss. Camera lucida. Vergrößerung 1350. a—d = verschiedene Bilder von „Doubles bracelets épineux“, wenn sie nicht traumatisch verändert sind; e und g = Veränderungen infolge von Spalten des Myelin in Lamellen; bei f hat sich nur eine Hälfte des bracelet gefärbt; h = eine Nervenfaser, wo das Chondriom der Markscheide gefärbt ist; man bemerkt die Dicke des Achsenzylinders (vielleicht etwas übertrieben durch einen gewissen Grad der Abplattung der Faser beim Präparieren), die Regelmässigkeit der Konturen und die Dünne der Markscheide. Die Chondriomiten sind an den Rändern der Faser dargestellt wie sie auf dem optischen axialen Schnitt erscheinen; im übrigen Teil der Faser wurden sie so gezeichnet, wie man sie bei Einstellung auf die Oberfläche sieht.



stehen, wenn man die Bildung kennt. Ein Blick auf die Reihe der traumatischen Spaltungen des Myelins an diesem Punkte genügt, um auf die Erklärung hingeführt zu werden, die man diesen Abweichungen im Aussehen der bracelets geben muss (Phot. 3—14 der Taf. XI).

Alles in allem gibt die Ehrlichsche Methode interessante Resultate in bezug auf das Studium der Doubles bracelets épineux; sie trägt zur Erbringung des Beweises bei, dass hier eine besondere Substanz vorhanden ist, fähig sich elektiv zu färben, selbst wenn ihre Gestalt eine Veränderung erlitt; sie zeigt auch, dass die Substanz wohl kaum dem Achsenzylinder anliegt, denn oft sieht man diesen, sehr geschrumpft, hineingleiten in die zu weiten bracelets, die sich von ihm getrennt und ihre ursprünglichen Dimensionen und ihre Form behalten haben; aber die durch das Methylenblau gegebenen Bilder sind infolge der Bedingungen, unter denen es angewandt wird, nicht so regelmässig und nicht so genau, wie diejenigen, welche man nach der Altmannschen Methode nach Fixierung mit Kaliumbichromat erhält.

Ich gehe hier nicht auf die Lage der Neurofibrillen in der Höhe der Schnürringe ein; ich habe feststellen können, dass sie dieselben durchschneiden, ohne eine andere Veränderung als ein durch die Verjüngung des Achsenzylinders bedingtes Zusammenrücken zu erleiden. Die interfibrilläre Substanz erleidet keine Unterbrechung; die einzige Substanz, die in dem verengten Teil des Achsenzylinders fehlt, ist die Flüssigkeit, die das physiologische Ödem der interannulären Segmente verursacht; ist diese Flüssigkeit ausgeflossen, dann nimmt der Achsenzylinder überall den Durchmesser an, den er normaler Weise beim passieren der Schnürringe besitzt.

Die Morphologie der Schnürringe wird vervollständigt durch die besondere Anordnung, welche die Schwannsche Scheide auf dieser Höhe annimmt. Diese Scheide folgt dem Myelin getreulich bis in die Nähe des Achsenzylinders, dann schlägt sie sich um und begibt sich zu dem Myelin des benachbarten Segments. Da die beiden Segmente der Markscheide an dem Punkte, wo sie sich an den Achsenzylinder ansetzen, einander sehr nahe sind, nimmt die Schwannsche Scheide die Form an, die ein elastischer Schlauch haben würde, den man umschnürt hätte und es erscheint eine Blende in der Höhlung des Achsenzylinders. Diese Blende,

bestehend aus zwei Schichten, durch deren enge Öffnung der Achsenzylinder geht, habe ich in einer anderen Arbeit näher beschrieben; ich will hier nicht weiter darauf zurückkommen und nur daran erinnern, wie wenig Raum hier für die Ranviersche Verwachsungsscheibe (*disque de soudure*), die Schiefferdeckersche Zwischenscheibe, den Zwischenring Nemiloffs, übrig bleibt. Ich habe keine Gelegenheit gehabt, diesen Ring nach der Ehrlich'schen Methode zu beobachten, aber ich kenne ihn aus den metallischen Niederschlägen, die bei Behandlung mit Höllestein sich darauf festsetzen und ihm ein so übertriebenes Volumen geben.

Warum schlägt sich das Silber in solcher Menge in Form eines bisweilen hohl erscheinenden Ringes nieder? Ich wüsste es nicht zu sagen; doch kann ich behaupten, dass im lebenden Zustand hier kein Platz für eine so voluminöse Bildung vorhanden ist. Es sind also diese Bildungen, die nach Nemiloff in den mit Methylenblau hergestellten Präparaten wieder erscheinen, zum grossen Teil durch die technische Behandlung erzeugte Kunstprodukte.

Ist der Raum zwischen der Öffnung der Blende und dem Achsenzylinder sehr klein, so befindet sich jedoch oberhalb der Scheide, wie Fig. 1 (rechts) schematisch darstellt, ein ziemlich grosser leerer Raum zwischen der Schwann'schen Scheide und dem Myelin. Dieser Raum wird durch ein unregelmässig geformtes Stück Protoplasma ausgefüllt, welches sich ohne Unterbrechung in die Gerüstfäden fortsetzt, denen ich den Namen „*réseau protoplasmique marginal de la cellule de Schwann*“ gegeben habe.

c) Die Schmidt-Lantermanschen Einkerbungen, ihre körnige Struktur und das Rezzonicosche Gerüst.

Das tatsächliche Vorhandensein der Schmidt-Lantermanschen Kerbungen, deren Morphologie sehr leicht am frischen Nerven sich studieren lässt, unterliegt keinem Zweifel mehr; nicht so ihr Inhalt, der nur mit Hilfe von Reagentien sichtbar wird.

Die von mir beschriebene Körnelung wird durch eine einzige Behandlungsmethode, Fixierung mit Chromsäure, sichtbar. Die ihr zugrunde liegende Substanz existiert sicher. Aber nimmt sie in Wirklichkeit die Form von Körnchen an, und unterscheidet sie sich überhaupt von der Substanz der Rezzonicoschen Fäden? Niemand vermag es zu sagen, einstweilen muss man sich mit der Beschreibung der Befunde begnügen.

Die Rezzonicoschen Fäden dagegen werden nach vier Methoden gefärbt. 1. Behandlung mit Silber, durch die sie zuerst gesehen wurden; 2. Fixierung mit Laguezzescher Flüssigkeit J, nach welcher wir sie in saurem Fuchsin in einer Form, die Fig. 1 genau wiedergibt, färben konnten, 3. Fixierung durch Kaliumbichromat mit Essigsäure, gleichfalls mit Färbung durch Säurefuchsin; 4. endlich durch Osmiumsäure. Durch letztere habe ich sie kürzlich in Form von Fäden, die kaum dunkler waren, als der Rest der Faser, sehen können. Bei dieser Behandlung zeigen sie die gleiche Anordnung wie bei Fixierung durch Laguezzesche Flüssigkeit J. Golgi und seine Schülerin G. Cattani sagen, dass sie dieselben bei allen gebräuchlichen Färbungen und bei Behandlung mit Osmiumsäure gesehen haben; die von ihnen gegebenen Beschreibungen und Abbildungen lassen mich jedoch vermuten, dass sie in Wirklichkeit nur die von den abgespaltenen Myelin-Lamellen auf der Höhe der veränderten Einkerbungen gebildeten Zeichnungen gesehen haben.

Vielleicht muss man zu diesen vier Techniken noch die Behandlung nach R. Cajal mit salpetersaurem Silber hinzufügen, wenn ich Fig. 14 der Taf. XXI dieses Archiv Bd. LXXII richtig verstehe, wo Nemiloff eine Struktur darstellt, die den Rezzonicoschen Fäden ähnelt; übrigens deutet genannter Autor sie nicht in diesem Sinne. Jedenfalls wäre es interessant, diesen Punkt klar zu stellen.

#### d) Das Protoplasma der Markscheide und ihre Mitochondrien.

Hier kommen wir auf ein Gebiet, das ganz dem Bereich der technischen Verfahren und Färbemittel angehört. Die beobachteten Bilder beruhen auf keinem Befund im frischen Zustande und können nur mit Hilfe von Kenntnissen aus der allgemeinen Zellenlehre diskutiert werden. Gewiss kann man durch eine Reihe zusammenstellender Vergleichen von den Mitochondrien der Markscheide bis zu denen der Geschlechtszellen und Protozoen fortschreiten, die ihrerseits direkt sichtbar sind; aber ich verschweige es nicht, dass hier, wie überhaupt bei den meisten Fragen auf dem Gebiet der Zellenlehre, ein gewisses Maß von Auslegung mitspielt, das zu allen möglichen Diskussionen Anlass geben kann. Eines der Argumente zugunsten der An-

nahme, dass die von unseren Techniken gegebenen Bilder in Wirklichkeit existieren, ist folgendes: Das Chondriom des Achsenzylinders und das der Neurogliazelle (F. Boll'scher Reif) erscheinen bei entsprechender Behandlung so, wie man sie ohne Färbung, im frischen Zustande sieht.

Das Myelin lässt im frischen Zustande, ausgenommen eine sehr leichte Längsstreifung, keine Struktur sehen. Diese Längsstreifung erscheint bei gewissen Belichtungen auf optischen Axial-Schnitten und steht aller Wahrscheinlichkeit nach mit dem blättrigen Bau in Beziehung. Einmal glaubte ich mit Hilfe des Paraboloidhohlspiegels eine doppelte Schrägstreifung zu sehen, die das Aussehen der Mitochondrien zeigte. Diese Bilder habe ich aber später nicht wiederfinden können und denke, dass sie von den Diffraktionsstreifen herrührten. Es wäre interessant, die Photographie mit ultravioletten Strahlen zu versuchen, die ich noch nicht vornehmen konnte.

Mit diesem Vorbehalt und nachdem so der Grad des Vertrauens, das man dem protoplasmatischen Bau der Markscheide schenken darf, bestimmt ist, werde ich in Kürze angeben, was man beobachtet.

Auf Fig. 23 der Taf. XI erscheint die Markscheide, wie wir es gesehen haben, durch das regelmässige Auseinandertreiben ihrer Blätter gequollen, während der Achsenzylinder zusammengeschrunpft ist und verloren hat, was die Scheide gewonnen. Vom Achsenzylinder, der ein sternförmiges Aussehen bekommen hat, gehen zahlreiche Fortsätze aus, die sich verzweigen und sich an der Peripherie festsetzen, indem sie die Myelinblätter durchschneiden und mit ihnen ein wahres Spinnengewebe bilden. Alle diese Trabekeln sind augenscheinlich infolge des Quellens der Scheide sehr deformiert, aber alles spricht dafür, dass diese Deformation systematisch ist und sich auf ein Ausziehen in einer einzigen Richtung beschränkt. Sie liegen dem Achsenzylinder fest an, in dessen Substanz sie sich fortzusetzen scheinen. Augenscheinlich muss man ihrer Wirkung dieses sternartige Aussehen des Achsenzylinders zuschreiben, das jedesmal eintritt, wenn er unter dem Einfluss eines Reagens zusammenschrunpft. Dieses Aussehen ist übrigens schon seit langem bemerkt worden, ohne dass man jedoch, meines Wissens wenigstens, die Ursache geahnt hätte. Die Trabekeln sind von verschiedenem

Kaliber; es gibt Hauptbalken und Verzweigungen von allmählich abnehmenden Grössenverhältnissen.

Ich denke, dass es sich da um das Protoplasma der Markscheide handelt; demnach gehört dieses Protoplasma zum Achsenzylinder, wie sein Übergehen auf letzteren es anzeigt. Die protoplasmatische Natur dieser Bildung scheint mir fest begründet durch das Vorhandensein zahlloser Stäbchen in diesem Balkenwerk, die dessen Chondriom darstellen.

Will man diese Chondriomiten gut sehen, so muss man nach Fixierung mit Kaliumbichromat und Essigsäure, mit Säurefuchsin nach Altmann färben. Alsdann sieht man granulöse Stäbchen sich massenhaft vom Achsenzylinder nach der Peripherie der Faser hinziehen, nicht genau in radialer Richtung, sondern in Längs- und Querrichtung sich durchkreuzend. Diese Stäbchen, die, wie ich es angegeben habe, durch die — etwas modifizierte — Bendasche Methode gefärbt werden können, sind in die Länge gereckt und ihre Richtung ist durch die von mir erwähnte Technik etwas verändert. Man kann sie jedoch in ihrer wahren Lage sehen, wenn man sie zuerst ganz kurze Zeit in Formol (zu 10 %) mit Zusatz von 1 % Chlornatrium fixiert und sie dann einen Tag ohne vorheriges Waschen in Kaliumbichromat mit wenig Essigsäure behandelt. Man kann so dazu gelangen, die Markscheide und den Achsenzylinder in ihren genauen Proportionen zu fixieren und man sieht die Chondrioconten an ihrem Platz nicht in die Länge gezogen, sondern sich durchflechtend eine feine sehr regelmässige Guillochierung zeigend; jeder Chondriomit besitzt eine Dicke, die etwa dem Raum gleichkommt, der ihn von seinem Nachbar trennt.

Das periphere Ende der Chondriomiten bildet eine sehr charakteristische Punktierung an der Oberfläche der Nervenfasern. Ist die Färbung sehr rein, dann sind die Punkte isoliert; oft aber sieht man sie wie durch ein blasses Balkenwerk verbunden, das wahrscheinlich die Spur der protoplasmaarmen Balken darstellt, wofern nicht diese Bildung von dem Schatten herrührt, der eine Folge der schrägen Richtung der Chondriomiten ist.

Ist die Fixierung nicht gut, dann zeigen die Chondriomiten eine starke Neigung, in Reihen, dann in Paketen zusammenzukleben. Die Punktierung an der Oberfläche erleidet dadurch eine Veränderung und wird in ein Netz mit unregelmässigen Maschen verwandelt.



Dieses Chondriomwerk erfreut sich einer besonderen Eigenschaft, die ihm einen Platz für sich unter seinen Stammverwandten anweist: es verträgt sich sehr gut mit Essigsäure, vorausgesetzt, dass die Dosis nicht zu stark ist. Aber — und dieses ist merkwürdig — das gleiche gilt für die Chondriomiten des Achsenzylinders, die sich auch nach Chromessigsäure ziemlich gut färben. Die Chondriomiten der Nervenzelle dagegen fürchten die Essigsäure im selben Maße wie die Chondriomiten es im allgemeinen tun und färben sich absolut nicht auf den Schnitten, wo das Chondriom des Myelins sehr gut sichtbar wird.

Wenn man den Grad des Vertrauens, das man einer Struktur schenken darf, nach der Zahl der Techniken bemisst, durch welche diese Struktur sichtbar wird, dann müssen die Chondriomiten der Markscheide einen recht hohen Platz in der Achtung der Histologen einnehmen. Ohne von der Fixierung und Färbung durch Osmiumsäure zu reden, auf die ich später noch, gelegentlich des Lantermanschen Netzes, zurückkomme, sieht man sie bei vier Arten von Fixierung. 1. Formol, gefolgt von Beizen mit Chromessigsäure, wobei sie ihre Form und ihre natürliche Lage beibehalten können; 2. Kaliumbichromat mit Essigsäure, das sie in die Länge gezogen, in Gestalt von granulösen Stäbchen zeigt; 3. einfaches Kaliumbichromat, das sie in einigen ganz bestimmten Punkten korrekt fixiert, wenn sie dieselben auch ausreckt; endlich 4. die Ehrlichsche Methode.

Letztgenannte Technik ist ganz besonders wichtig wegen des vielleicht etwas übertriebenen Rufes, den sie besitzt, die Strukturen nicht zu deformieren. Ich habe mich kürzlich überzeugen können, dass das Methylenblau, auf überlebenden Nerven angewandt, nicht nur die von Nemiloff beschriebenen traumatischen Artefakte färbt, sondern auch das Chondriom der Scheide in derjenigen Form, die ich für die wirkliche halte. Durch Behandlung der Spinalwurzeln des Meerschweinchens mit der  $\frac{1}{8}\%$  blauen Lösung in  $1\%$  Salzwasser habe ich in Fasern, deren Markscheide ihre Dünne und Regelmässigkeit behalten hatte, feine schräg sich durchkreuzende und an der Oberfläche der letzteren die charakteristische oben beschriebene Punktzeichnung erhalten.

Durchaus klar sind die Bilder in den Präparaten, die mit Ammoniakmolybdat fixiert, mit Salzwasser gewaschen und in Balsam eingedeckt sind (Textfig. 3, h, Phot. 19a und b, Taf. XI).



Zwei Punkte sind betreffs der Technik zu beachten. Erstens: die stets sehr kurzen Teilstücke der Fasern, in welchen die Färbung der Chondriomiten vor sich geht, sitzen stets in der Nähe einer Verletzung der Faser, z. B. auf der Höhe der durchschnittenen Enden, und mit Vorliebe sogar auf sehr kleinen Stücken, die ganz isoliert, aber nicht zerdrückt wurden, wenn man zweimal ansetzte, um die Wurzel zu durchschneiden. Es scheint, dass das Methylenblau durch das Innere der Faser eindringen muss, um sich auf dem Chondriom des Myelins festsetzen zu können.

Zweitens: diese Teilstücke der Fasern werden wunderbar durch das Methylenblau fixiert, denn das Myelin behält vollkommen seine Gestalt und Dünne trotz aller späteren Behandlungen, welche die nicht gefärbten Teile der Markscheide stark alterieren. An diesen Punkten ist die Fixierung der Markscheide so gut, wie die durch Osmiumsäure erzielte, und wie bei letzterer wird das Myelin spröde. Eine fixierende Wirkung gewisser Färbemittel auf die verschiedenen Gewebe ist nicht unbekannt; hier ist sie ganz besonders beachtenswert, weil sie mit dem Prinzip der Ehrlichschen Methode in Widerspruch zu stehen scheint. Fixiert hier wirklich das Blau oder rührt die Fixierung von der Wirkung des Molybdats auf die mit Blau imprägnierten Teile her? Ich vermag es nicht zu entscheiden, aber es ist sicher, dass das Molybdat diese Wirkung nicht auf diejenigen Teile ausübt, die nicht gefärbt sind. Hierbei möchte ich bemerken, dass eine gute Fixierung nicht das gleichzeitige Steifwerden sämtlicher Bestandteile des Protoplasmas nötig macht, wohl aber voraussetzt, dass keiner derselben eine Veränderung seiner Gestalt durch die Wirkung der angewandten Reagentien erleide. Bei der Markscheide z. B. gestattet das Ineinandergreifen der verschiedenen Substanzen die Vermutung, dass die Fixierung gut sein kann, wenn einige gehärtet sind, die anderen indifferent bleiben; so könnte eine vollkommene Fixierung der Lamellen des Myelins die Deformationen des Protoplasmaagerüstes verhindern und umgekehrt könnte das Gerinnen des Protoplasmas unter guten Bedingungen die Lamellen des Myelins festigen bis zu dem Augenblick, wo diese ihrerseits durch ein anderes Reagens fixiert oder aufgelöst wären — in letzterem Falle hätte die Veränderung der lipoiden Bestandteile keinen Einfluss mehr auf die Morphologie

der eiweisshaltigen Struktur. Das geht wahrscheinlich bei der Fixierung der Markscheide nach der Ehrlich-Betheschen Methode vor sich, denn es ist kaum anzunehmen, dass das Methylenblau während der wenigen Minuten seiner Anwendung das eigentliche Myelin unlöslich macht.

Wie dem auch sei, es ergibt sich hieraus, dass das von Nemiloff gefärbte künstliche Netz nicht von einer Umwandlung der Scheide infolge der Einwirkung des Molybdat oder des Montierens der Nervenfasern in Balsam herrühren kann; die Bildung des Netzes muss vor der Färbung oder gleichzeitig mit ihr erfolgt sein; sie ist tatsächlich, wie wir es sehen werden, durch eine Verletzung der Fasern während der Entnahme des Nerven verursacht.

Hier dürfte wohl das Aufzählen der Bestandteile der Nervenfasern ein Ende haben. Die Schwannsche Zelle und die Schwannsche Scheide sind Nebenapparate, wie ich, gestützt auf Gründe, die von der Histologie der normalen Zelle wie auch aus dem Zustand der Zelle bei der Wallerschen Entartung hergeleitet waren, wiederholt bemerkt habe. Das Protoplasma der Schwannschen Zelle, das äusserst zahlreiche Granulationen besitzt, enthält auch Mitochondrien, die von denjenigen der Nervenfasern durchaus verschieden sind und die man weder in den Schmidt-Lantermanschen Kerben und noch weniger selbstverständlich in dem Protoplasma der Markscheide wiederfindet. Dies ist natürlich kein unumstösslicher Beweis für die verschiedene Natur der beiden Protoplasmen, da wir ja wissen, dass in ein und demselben Zellenelement, je nach der Gegend, mehrere Arten von Mitochondrien sich finden können, und das Neuron ist ein gutes Beispiel für eine solche Anlage. Nichtsdestoweniger scheint mir der Zusammenhang von Achsenzylinder und Markscheide unendlich viel enger als der von der Markscheide und der Schwannschen Zelle.

## **II. Die künstlichen Netze, das Quellen des Myelins und die Schrumpfung des Achsenzylinders.**

Das so gebrechliche Gebäude der markhaltigen Nervenfasern erleidet gar leicht Veränderungen, und welches auch deren Ursache sein mag, sie führen fast immer zu demselben Ergebnis: der Achsenzylinder verliert sein Wasser und die Markscheide

nimmt es auf, woraus eine Umkehrung in ihrem gegenseitigen Verhältnis entsteht.

a) Physiologische Veränderungen.

Es gibt indessen einen Fall, wo der Achsenzylinder seinen flüssigen Inhalt ausfließen lässt, ohne dass die Markscheide sich desselben bemächtigt; dieses tritt ein im Beginn der Waller'schen Entartung. Dieser Vorgang ist von Mönckeberg und Bethe mit Hilfe von Osmiumsäure untersucht worden. Ich habe jene Untersuchungen jüngst wieder aufgenommen und habe am frischen Nerven den Vorgang verfolgen können.

Bereits am zweiten Tage, wenn der durchschnittene Nerv an Ort und Stelle im lebenden Tiere geblieben ist — nach wenigen Augenblicken, wenn das ausgeschnittene Nervenstück in eine Kochsalzlösung mit Calciumsalzzusatz gelegt wurde<sup>1)</sup> — sieht man, wie der Achsenzylinder zusammenschrumpft und das Kaliber annimmt, das er normaler Weise an den Schnürringen besitzt; dabei verliert er eine Flüssigkeit, die sich zwischen ihm und der an ihrem Platze verbliebenen Markscheide ansammelt.

In dieser Periode ist die Markscheide nämlich noch intakt. Eine Reihe von quer verlaufenden Fäden, welche die Schicht der ausgeflossenen Flüssigkeit durchziehen, verbinden diese Scheide mit dem geschrumpften Achsenzylinder und erhalten ihn in der Achse des Hohlraums. Eine aufmerksame Beobachtung zeigt, dass diese Fäden in Wirklichkeit die optischen Schnitte eines Lamellensystems sind, die vieleckige Grübchen umgrenzen. Ich bin zu der festen Überzeugung gelangt, dass es sich da um die Hauptbalken des protoplasmatischen Apparats des Myelins handelt, die sich, wie wir es gesehen haben, in die Substanz des Achsenzylinders fortsetzen und sich in die Länge strecken, ehe sie brechen.

Später treten Segmentierungen ein:

1. Segmentierung der Schicht der ausgetretenen Flüssigkeit in Gestalt von Tropfen, die sich rosenkranzförmig anordnen;

<sup>1)</sup> Mönckeberg und Bethe haben die Segmentierung sich in der Leiche vollziehen sehen, aber sie haben sie nicht an den isolierten Nerven beobachten können, wahrscheinlich weil sie sich einer reinen Chlornatriumlösung bedienten.

2. Segmentierung der geschrumpften Substanz des Achsenzylinders, welche die körnig-fettige Entartung erleidet und infolge der Veränderungen, welche in der sie umgebenden Flüssigkeit vorgegangen sind, in Stücke zerbricht;
3. Segmentierung des Myelinschlauches, der sich in immer kleinere regelmässige eirunde oder kreisrunde Teilchen auflöst, ohne die Dicke seiner Wände zu verändern.

Während dieser ganzen Periode der Zerteilung bleiben die Mitochondrien des Myelins unversehrt, solange das Myelin eine Hohlkugelgestalt behält; es ist meiner Ansicht nach lebend und seine Segmentierung ist eine Äusserung dieses Lebens.

Lässt man die Nerven mehrere Tage (wenigstens fünf) in einer reinen Chlornatriumlösung, wo sie sich nicht segmentieren können, und bringt man sie alsdann in die Lockesche Flüssigkeit, die das zur Entwicklung des Lebens notwendige Quantum Chlor-kalzium enthält, so segmentiert sich die Nervenfasernicht mehr, obgleich ihre Morphologie unversehrt geblieben ist und die Mitochondrien des Myelins sich noch färben können: der Tod ist eingetreten und die Wallersche Entartung kann nicht mehr stattfinden.

Ich gehe nicht näher auf diesen Prozess ein, dessen erste Phasen allein in den Rahmen dieser Arbeit gehören, weil sie vom ersten Augenblick an beobachtet werden, wenn man den frischen Nerven untersucht. Ich verweise nur noch darauf, dass die ersten Vacuolen, welche den Beginn der Wallerschen Entartung anzeigen, in der Nähe der Ranvierschen Schnürringe, zwischen der Markscheide und dem Achsenzylinder erscheinen; da auch zeigen sich die ersten Spuren der Gerinnselscheide.

#### b) Traumatische Veränderungen.

Die Schrumpfung des Achsenzylinders wird beschleunigt durch die Verletzungen, die während der Dissoziation stattfinden und kann sogar in reiner Chlornatriumlösung vor sich gehen. Dies erklärt, warum es fast unmöglich ist, durch die Ehrlichsche Methode die korrekte Form des Achsenzylinders in der Nachbarschaft der Schnürringe zu erlangen. Selbst auf den Präparaten, wo die Achsenzylinder auf einem grossen Teil ihrer

Längsausdehnung ihren normalen Durchmesser behielten, sah ich die Endstücke der interannulären Segmente geschrumpft und den dünnen Zylinder des Schnürrings mit dem dicken Zylinder der interannulären Segmente durch einen länglichen Kegel verbunden, der die halbkugelförmige Kuppel ersetzt, die tatsächlich an diesem Punkte vorhanden ist.

Unabhängig von dieser Veränderung, die sich unmerklich an die oben beschriebenen physiologischen Vorgänge anschliesst, führen Verletzungen verschiedene Veränderungen herbei:

1. Es erscheinen sehr leicht Abspaltungen des Myelins, über die ich mich oben eingehend geäussert habe. Ich füge hier nur ein paar Worte hinzu, um darauf aufmerksam zu machen, dass dieses Abspalten der konzentrischen Lamellen den protoplasmatischen Bau zerstört, von dem man keine Spur sieht. Bleiben die Chondriosomen in den durch die Verletzung hervorgerufenen dünnen Lamellen kleben oder werden sie ausgeschieden? Es war mir unmöglich, dieses zu ergründen, die abgespaltenen Lamellen erscheinen durchaus homogen. Eine andere Frage bleibt gleichfalls ungelöst, nämlich die, welche sich auf die genaue Zusammensetzung der Lamellen der Markscheide bezieht. Sind sie aus reinem Myelin gebildet oder sind ihnen mehrere fettige Bestandteile beigemischt oder besitzen sie gar eine Art eiweisshaltigen Stromas? Wir wissen es nicht; eines aber ist sicher: sie verdanken den grössten Teil ihrer physikalischen Eigenschaften dem unter dem Namen „Myelin“ als selbständig bekannten Körper.
2. Ist die Verletzung stärker, so bilden sich kleine sphärische Einstülpungen, deren Innenraum durch einen schmalen Spalt mit dem Äusseren in Verbindung steht und deren Vorsprünge in der Substanz des Achsenzylinders einen Druck ausüben, ohne dass die allgemeine Form der Faser verändert wird. Dieses rührt von dem bereits von mir betonten Mangel an Elastizität der Scheide her; wird sie ein wenig gezerrt, so strecken sich ihre Lamellen und dann wird ihre Oberfläche für den Raum, den sie ausfüllen soll und für die Form, die die Oberflächenspannung ihr aufzwingt, zu gross, der überschüssige Stoff kriecht

in die Falten hinein, deren Form ebenfalls durch die Spannungskraft bedingt wird.

3. Bei höherem Grade vervielfältigen sich diese Einstülpungen dermassen, dass sie einander berühren; dann findet eine vollständige Veränderung der Struktur der Faser statt. Der Achsenzylinder verliert seine Flüssigkeit und nimmt das sehr verminderte Volumen an, das er normalerweise auf der Höhe der Schnürringe hat. Die Flüssigkeit findet sich in der Markscheide wieder, die gequollen ist, ihre Homogenität verloren hat und das Aussehen von zerstoßenem Glas annimmt. Derselbe Artefakt tritt ein, wenn man den Nerven in einer hypotonischen Flüssigkeit zerzupft.

Die Bilder verändern sich übrigens je nach den Umständen, die sie hervorgerufen haben; bald sieht man lichtbrechende Fetzen in der aus dem Achsenzylinder ausgetretenen Flüssigkeit herumschwimmen, indem sie sich mehr oder weniger um die Schmidt-Lantermanschen Einkerbungen gruppieren, bald bildet sich ein lichtbrechendes, mehr oder weniger regelmässiges Netz. Durch Färbung dieser Artefakte mit Methylenblau erhielt ich alle von Nemiloff dargestellten Bilder. Netze und Fragmente sind übrigens ungefärbt sehr gut sichtbar. Man kann sie auch, wie das normale Myelin, mit Osmiumsäure färben.

Da sich gerade an denjenigen Punkten, wo die Fasern verletzt wurden, das Chondriom nach der Ehrlichschen Methode auf zufällig unversehrt gebliebenen Fragmenten von Fasern färbt, so kann es vorkommen, dass man den Übergang zwischen dem sogenannten protoplasmatischen Netz Nemiloffs zu der tatsächlichen Struktur sieht. Fig. 4 stellt eine Faser dar, wo dieses der Fall ist: die Markscheide erscheint darauf an nebeneinander liegenden Punkten in zwei verschiedenen Formen:

1. Fragmente des dünnen Myelinschlauchs mit regelmässig gelagerten Chondrioconten, die einen dicken Achsenzylinder umhüllen (oben);
2. ein unregelmässiges Netz, das einen dünnen Achsenzylinder umgibt.

Eine dieser Formen ist sicher die ursprüngliche und die andere ist durch Artefakt aus ihr entstanden. Ich glaube nicht,



dass es irgend jemand in den Sinn kommen könnte, dieses Netz für die ursprüngliche Form anzusprechen.



Fig. 4. Eine Faser aus der Cauda equina des Meerschweinchens, nach Ehrlich-Bethe. Apochromat 2 mm, num. Apert. 1,40, Comp.-Okul. 4, Zeiss, Camera lucida. Vergrößerung 650 Durchmesser. Oben ein Ranvier-scher Schnürring, in dessen Nähe ein gewisser Teil der Markscheide korrekt gefärbt und fixiert ist, wobei ihre Chondriosomen sichtbar werden; dieser Abschnitt, der durch die Fixierung sehr spröde geworden ist, ist beim Zerzupfen zerbrochen; auf derselben Höhe hat der Achsenzylinder seine normale Dicke behalten; die Schwannsche Scheide ist künstlich ausgedehnt und von der Markscheide getrennt. Unten ist die Markscheide, infolge eines vor jeder Fixierung und Färbung vorgekommenen Trauma, in ein unregelmässiges Netz umgewandelt worden. In den Maschen dieses Netzes findet sich eine Flüssigkeit vor, die aus dem geschrumpften Achsenzylinder ausgeflossen ist.

e) Durch Reagentien hervorgerufene Veränderungen.

Diese sind interessanter, weil es möglich ist ihre Form zu regulieren, was gestattet ihren Mechanismus zu ergründen und nützliche Aufschlüsse betreffs der normalen Zusammensetzung der Markscheide zu gewinnen.

Viele Reagentien rufen ein umgekehrtes Verhältnis zwischen dem Durchmesser des Achsenzylinders und der Dicke der Markscheide hervor; hierzu gehören: Kaliumbichromat, Höllenstein, Alkohol usw.

Alle diese Veränderungen lassen sich auf zwei Typen zurückführen: Die einen entstehen aus der regelmässigen Spaltung der Blätter des Myelins und deren Auseinandergehen durch das Eindringen einer zwischen dieselben gelangenden Flüssigkeit oder durch Quellung einer hypothetischen Substanz, die sich normalerweise zwischen den Blättern befindet (Kaliumbichromat mit Essigsäure). Die anderen erklären sich aus dem Auftreten eines Netzes, das man bald das Lantermansche Netz, bald das Neurokeratinnetz genannt hat, trotzdem seine Natur, wie wir sehen werden, sich gleich bleibt.

Es ist überflüssig, auf die Veränderungen des ersten Typus zurückzukommen, über die ich im Verlauf meiner Darlegung alle die näheren Angaben gemacht habe, die ich besitze.

Die Veränderungen der zweiten Art nähern sich bis zu einem gewissen Punkte den traumatischen Läsionen. Ich greife als Typen diejenigen heraus, welche sich in den mit Osmiumsäure schlecht fixierten Fasern bilden und diejenigen, welche von der Behandlung mit Formol herrühren. Erstere bilden das Lantermansche Netz, letztere dürfte man mit dem Neurokeratinnetz in Verbindung bringen.

1. Das Lantermansche Netz. Wenn man in einer schwachen Osmiumlösung einen nicht einmal besonders voluminösen Nerven, wie den Ischiadicus des Kaninchens, fixiert und nach Einbetten in Paraffin Längsschnitte vornimmt, dann bemerkt man beträchtliche Verschiedenheiten zwischen den äusseren und den inneren Nervenfasern (vgl. Phot. 18, Taf. XI). Erstere tragen auf ihrer Oberfläche eine feine schwarze Punktierung, deren Aussehen genau dasselbe ist wie das der Zeichnung, die durch die äussersten Enden der Chondriomiten gebildet wird;

auf den optischen Schnitten der Markscheide sieht man eben dasselbe Geflecht von mehr oder weniger granulierten Stäbchen.

Je näher man aber an die tiefer gelegenen Fasern kommt, desto mehr sieht man dieses Bild sich verändern; die schwarzen Stäbchen treten zusammen, bilden zuerst längliche Massen, die schräg in der Scheide liegen und dann wirkliche Tafelchen mit eirundem oder kreisrundem Umriss, die immer mehr an Umfang zunehmen und der Faser ein unregelmässig getüpfeltes Aussehen verleihen (Phot. 17, Taf. XI). An den Stellen, wo die Veränderung am ausgeprägtesten ist, bemerkt man eine gewisse Verdickung der Scheide auf Kosten des Achsenzylinders.

Es gibt also in der Markscheide eine Substanz, die unter dem Einfluss einer schlechten Fixierung sich in immer umfangreicheren Massen ansammelt; diese Substanz ist viel osmio-reduktiver als der übrige Teil der Scheide. Wo hat sie ihren Sitz im lebenden Zustande? Das ist ein dunkler Punkt. Das Aussehen der peripherischen Nervenfasern macht den Eindruck, als ob es die Chondriomiten wären, die sich so schwarz abheben. Gestützt auf die Tatsache, dass die Chondriomiten so leicht zusammenkleben, wenn die Fixierung ungenügend ist, hatte ich zuerst gedacht, dass die grossen Flecken auf den Fasern, im Zentrum des Präparates, von dem Zusammenkleben und der Verschmelzung von Chondriomitengruppen herrühre. Ich habe mich dann aber davon überzeugen können, dass die Chondriomiten in dem Neurokeratinnetz bleiben, das — wie wir sehen werden — mit der zwischen den schwarzen Flecken sitzenden Substanz identisch ist oder beinahe. Doch gleichviel: mag die osmio-reduktive Substanz zuerst auf dem Chondriom fixiert werden oder das Aussehen der peripherischen Faser schon ein Artefakt sein, die Hauptsache ist, dass in der Myelinschicht unter dem Einfluss einer mangelhaften Fixierung ein Vacuolisationsprozess stattfindet durch Ansammlung einer im lebenden Zustand zerstreut lagernden Substanz.

Wenn man nun einen solchen Schnitt mit Terpentin behandelt, dann sieht man die schwarzen Flecken vollständig verschwinden, während die graue Färbung der zwischengelagerten Substanz sich kaum verändert: aus einer fleckigen wird eine netzartige Scheide. Hat man das Myelin aufgelöst, wie G. Cattani es mit Terpentin zu tun dachte? Ich weiss es nicht; sicher ist jedoch, dass man

die osmio-reduktive Substanz aufgelöst hat. Das graue Netz, das um so feinere und mehr linienförmige Maschen hat, je mehr die Faser an der Oberfläche liegt, ist das Lantermansche Netz, dessen künstlicher Charakter also offenbar wird.

Wenn man die Schnitte mit schwachem Wasserstoffsuperoxyd bleicht und mit Säurefuchsin nach Altmann neu färbt, dann tingiert sich dieses Netz lebhaft und man kann es besser studieren (Phot. 18). Man erkennt dann an seinem gut ausgebildeten Teil, wo die Maschen weit sind, dass das Netz in Wirklichkeit doppelt ist: es bildet eine innere und eine äussere Scheide, die durch Trabekeln verbunden sind und gibt getreu das bekannte Bild des Neurokeratinnetzes wieder, mit dem Unterschied, dass es viel mehr abgeplattet ist, weil die Verdickung des Myelins schwach ist.

Aber man begreift, dass man, wenn die in den Maschen enthaltene Substanz quellen sollte, ein typisches Neurokeratinnetz erhalten würde.

Solche kleinmaschige Netze sind unlängst von Spuler, Ernst und Fuchs beschrieben und als „Radspeichenbau“ der Markscheide bezeichnet worden. Ich habe mir die Arbeiten der beiden erstgenannten Autoren nicht verschaffen können, aber nach der Beschreibung und den Figuren, die Fuchs<sup>1)</sup> gibt, der sich ganz der Meinung jener Autoren anschliesst, ist über die Natur dieser Netze kein Zweifel möglich: sie sind eine genaue Wiedergabe dessen, was man in den Fasern sieht, die sich in mittlerer Entfernung von der Peripherie befinden eines mit Osmiumsäure behandelten, mit Wasserstoffsuperoxyd gebleichten und mit Säurefuchsin wieder gefärbten Nervs (Phot. 18).

2. Das Neurokeratinnetz: Verständigen wir uns vor allem über den Ausdruck. Das Ewald- und Kühnesche Neurokeratin ist ein in der Markscheide gebildetes und gründlich entfettetes Netz; aber unter gewissen Bedingungen sieht man auch ohne Entfettung sehr deutlich ein Netz, das genau dieselbe Gestaltung besitzt. Da man andererseits jetzt weiss, dass die chemischen Merkmale der von Ewald und Kühne Neurokeratin genannten Substanz nicht den geringsten Wert besitzen, so hat es nichts zu sagen, wenn man diesem Wort nur eine rein morphologische Bedeutung beimisst. Ein sehr gutes Mittel, das

<sup>1)</sup> Hugo Fuchs: Bemerkungen über den Bau der Markscheide am Wirbeltiernerven. Anat. Anz., Bd. XXX, 1907.

Neurokeratinnetz hervortreten zu lassen, ist das Fixieren mit Formol. Wenn man kurze Zeit mit Formol — warm — mit Salzzusatz fixiert und sofort in Kaliumbichromat mit Essigsäure behandelt, kann man eine korrekte Fixierung der Markscheide erhalten, die ihre normale Dünne bewahrt und in der sich kein Netz gebildet hat. Wenn man aber lange in Formol fixiert oder nach Fixierung lange in Wasser auswäscht, dann sieht man, dass ein stark lichtbrechendes Netz mit mehr oder weniger grossen Maschen sich bildet. Wenn man mit Alkohol behandelt, erfolgt das Quellen der Maschen sofort und ist viel besser sichtbar. Die Balken des Netzes verschmälern sich dann bedeutend und wenn man sie mit Säurefuchsin (Phot. 15, Taf. XI) oder Hämatoxylin färbt, erhält man ein durchaus typisches Neurokeratinnetz. Ein Punkt ist erstens zu beachten: Nemiloff, der sein protoplasmatisches Netz mit dem Neurokeratinnetz für identisch hielt, worin er recht hat, behauptet, dass dieses Netz sich in das Protoplasma der Schwannschen Zelle fortsetzt. Das nun ist durchaus unzutreffend. Daraus, dass zwei einander eng sich anschmiegende Substanzen in gewissen Farbelösungen zusammen gefärbt werden können, darf man nicht den Schluss ziehen, dass sie ein und dasselbe Ganze bilden. Durch ein anderes Verfahren könnte man sie vielleicht einzeln färben: dies ist der Fall für die Schwannsche Zelle und das Neurokeratinnetz. In meinem Memoire au Congrès des Anatomistes (Bruxelles 1910) habe ich die einfachen Techniken angegeben, die es gestatten. Der Unterschied, der zwischen dem Chondriom der Schwannschen Zelle und dem des Myelins besteht, spricht auch ganz zugunsten der Scheidung dieser zwei Protoplasmen — wie ich es bereits bemerkt habe.

Der zweite interessante Punkt beim Neurokeratinnetz ist, festzustellen, was in den Maschen gelegen ist und woraus die Balken bestehen. Nemiloff hat die Frage in einer sehr einfachen Weise gelöst — ohne sie überhaupt aufzuwerfen. Sind die Balken das Protoplasma, dann befindet sich das Myelin in den Maschen. Ich bemerke nebenbei, wenn das stimmte, dann wäre nichts leichter, als auf der lebenden Faser die dicken Balken des sogenannten protoplasmatischen Netzes zu sehen wegen des enormen Brechungsunterschiedes, der zwischen dem Protoplasma und dem Myelin besteht; wenn man auf der unberührten frischen Faser absolut nichts sieht, so ist das Protoplasma in Wirklichkeit

in so feinen Trabekeln verteilt, dass jede optische Analyse ohne die spezifischen Färbungen unmöglich wird. Und wie sollte das Myelin mit seinen so besonderen physikalischen Eigenschaften es wohl anfangen, sich in den Maschen eines grobschwammigen Gewebes unterzubringen und Polarisationsachsen geben, die ganz regelmässig in der Richtung der Faser verlaufen?

In der Tat, das Myelin — ich meine hier die besondere fettartige Substanz, die durch chemische Mittel isoliert werden kann — sitzt, so lange die Faser nicht entfettet ist, in den Balken und nicht in den Maschen, wie die Untersuchung bei polarisiertem Lichte zeigt, und wie das starke Brechungsvermögen des Netzes in den im Wasser untersuchten Fasern es vermuten lassen könnte.

Was ist also in den Maschen? Eine sehr stark osmiorreduktive, aber sehr wenig lichtbrechende Substanz, die in Form von schwarzen Flecken erscheint, wenn man die Fasern eines mit Formol fixierten und dann mit Osmiumsäure behandelten Nerven dissoziiert (Phot. 16, Taf. XI). Das Aussehen ist dasselbe wie das der tiefliegenden Fasern in einem Nerven, den man direkt in schwacher Osmiumsäure fixiert hat. Folglich ist das Neurokeratinnetz mit dem *Lantermanschen* Netz identisch; es entsteht aus einer Vacuolisation der Markscheide, erzeugt durch eine tropfenförmige Anhäufung einer ursprünglich zerstreuten Substanz. Der einzige Unterschied besteht darin, dass eine Quellung dieser Vacuolen in Wasser und besonders in Alkohol eintritt, woher Verdickung der Markscheide und Schrumpfung des Achsenzylinders. Im typischen Neurokeratinnetz ist auch Myelin von den Balken durch Alkohol abgelöst, aber dies ist sekundär.

Tatsächlich ist dieses Neurokeratinnetz, wenigstens so wie man es nach Fixierung in Formol beobachtet, kein wirkliches Netz; die isolierten Balken, die man zu sehen glaubt, sind nur die optischen Schnitte von Wänden, die zwischen den Vacuolen liegen oder die linienförmigen Verdickungen, die sich an den Treffpunkten der Wände bilden; aber es besteht keine Verbindung zwischen den Hohlräumen der Vacuolen. In den durch Läsionen erzeugten unregelmässigen Netzen entstehen die Maschen nicht durch die Quellung einer tropfenförmig angehäuften Substanz, sondern durch die Zerreissung der Markscheide bei dem brutalen Eindringen der aus dem Achsenzylinder ausgetretenen Flüssigkeit.



Man wird bemerken, dass die osmio-reduktive Substanz, die nach Fixierung durch Osmiumsäure oder durch Formol isoliert wird, sich nicht nur in Tropfen auf der ganzen Ausdehnung des Markkegels, sondern auch in Blättern ansammelt, welche die Membran der Schmidt-Lantermanschen Einkerbung auf beiden Seiten bekleiden. Daher erscheinen letztere auch in Gestalt von breiten schwarzen Streifen (Phot. 16 und 17, Taf. XI).

Ist durch längeres Verweilen im Wasser oder besser noch durch Behandlung mit Alkohol die Quellung jener Substanz erfolgt, dann bilden sich grosse kreisrunde Vacuolen, welche die Faser ausdehnen, den Achsenzylinder zusammenpressen und die isolierte trichterförmige Membran der Einkerbung umschliessen (Phot. 15). Die gleiche Umbildung findet statt, wenn man die mit Osmiumsäure behandelten Fasern mit Terpentin behandelt.

Es schlägt sich gleichfalls eine kreisförmige Anhäufung dieser Substanz rund um die „bracelets épineux“ nieder, so dass nach der Quellung auch an dieser Stelle eine grosse kreisförmige Vacuole erscheint, deren Druck die Konvexität der Kuppel verwischt, in welche die interannulären Segmente des Achsenzylinders enden. (Compte-rendu de l'Association des Anatomistes. Bruxelles 1910, Taf. III, Fig. 11a.)

Diese fettartige Substanz, die unter gewissen Bedingungen im Wasser quillt<sup>1)</sup>, zeigt dann Eigenschaften, die von den vorhin beobachteten etwas verschieden sind.

Wenn man eine nur kurze Zeit mit Formol fixierte Faser mit Osmiumsäure warm behandelt, dann sind die von ihr gebildeten Anhäufungen tiefschwarz gefärbt und lösen sich nur sehr langsam und sehr unvollkommen in den in Balsam montierten Präparaten. Hat der Nerv dagegen nach Fixierung mit Formol lange im Wasser gelegen, dann färben sich die Anhäufungen nicht so gut und lösen sich sofort, wenn man sie mit Xylol behandelt, wobei sie einige unregelmässige schwarze Granulationen zurücklassen.

Höchst wahrscheinlich ist es dieselbe Substanz, welche die Markscheide der in reines Wasser gelegten frischen Fasern zum Quellen bringt.

<sup>1)</sup> Ich wüsste zur Zeit nicht zu sagen, ob diese Eigenschaft, die für einen fettartigen Körper eher ungewöhnlich ist, den fettartigen Bestandteilen selbst oder einer beigemischten eiweisshaltigen Substanz zuzuschreiben ist.

Ihre physiologische Rolle scheint gross zu sein, denn ihre Menge nimmt in den Anfangsstadien der Wallerschen Degeneration bedeutend ab, wie ich es jüngst bewiesen habe. In jedem Fall ist sie die unmittelbare Ursache für die Bildung der künstlichen Netze, die man den Reagentien verdankt.

### Schlussfolgerung.

Das sind die Tatsachen, die seit langem von mir beobachtet und kontrolliert wurden. Bei den hier formulierten Auslegungen habe ich mich einzig und allein von diesen Tatsachen leiten lassen. Nichts weiter wollte ich sein als treuer Dolmetsch der Natur.

So wurde ich zu einer Auffassung der Nervenfasern gebracht, die auf den ersten Blick befremdlich scheinen könnte, denn das Protoplasma, das die Markscheide bildet, hat meines Wissens kein Analogon. Das liegt daran, dass die kristallartigen Eigenschaften des Deutoplasmas, d. h. des eigentlichen Myelins, in der Zusammensetzung dieser organisierten, lebenden Maschine eine hervorragende Rolle spielen.

Man wird vielleicht schwer verstehen, wie die Blätter des Myelins, ohne ihre Kontinuität zu verlieren, von den protoplasmatischen Balken, die ihrerseits auch keine Unterbrechung erleiden, durchschnitten werden können. Aber man darf nicht vergessen, dass wir uns auf dem Gebiet der Mizellen befinden: im Protoplasma ist jede Substanz im kolloiden Zustand. Was die scheinbare Kontinuität seiner Strukturen bildet, ist nicht eine tatsächliche Kontinuität der Substanz, wie unsere Sinne sie uns vortäuschen, sondern das Ergebnis molekularer Kräfte, die in bestimmten Richtungen wirken, wenn auch die verschiedenen Arten von Mizellen gemischt sind; nichts hindert uns folglich, anzunehmen, dass zwei Strukturen, die einander durchdringen, jede ihre Kontinuität bewahren.

Ein höchst lehrreiches Schauspiel bietet uns die Segmentierung der überlebenden Nervenfasern, die in einer geeigneten Flüssigkeit dissoziiert und unter dem Mikroskop untersucht werden. Manchmal kann der Beobachter in wenigen Sekunden eine Segmentierung vor seinen Augen sich bilden sehen: der Myelinschlauch schnürt sich ein, die Blätter löten sich zusammen, die Trennung findet statt, man befindet sich vor zwei Segmenten, deren entsprechende äusserste Enden durch zwei genau halb-

kugelförmige Kuppeln gebildet werden, deren Wand auf allen ihren Punkten genau dieselbe Dicke und das gleiche Aussehen wie der übrige Teil der Markscheide hat. Die Verletzung ist erfolgt und ist augenblicklich vernarbt, ohne eine Spur zu hinterlassen. Es ist natürlich unmöglich, die Beschaffenheit dieser Kuppeln selbst, die der Beobachter vor seinen Augen sich bilden sah, histologisch zu studieren; aber man kann dieses an vollkommen ähnlichen Kuppeln tun, an einem Nerven, der die natürliche oder künstliche Wallersche Entartung erlitten hat. In solchem Falle findet man nun die Chondriomiten mit derselben Regelmässigkeit gelagert, wie in den anderen Teilen der Scheide. Unter der Bedingung, dass die Blätter des Myelins weder Zerrung noch Dislokation erlitten haben — Veränderungen, die, einstweilen wenigstens, wie wir sahen, nicht umkehrbar sind — die Scheide sich trennen und sich augenblicklich wieder von selbst zusammenlöten kann, ohne dass in ihrem Protoplasma die geringste Spur einer Zerreiſung zurückbleibt. Dieses zeigt, dass die ganze so überaus komplizierte Struktur aus der kontinuierlichen Tätigkeit der molekularen Kräfte entspringt, die in den hier vorhandenen Stoffen wirken. Nichts ist hier endgültig gefesselt: alles wird an Ort und Stelle gebracht und erhalten durch Kraftlinien, die bei Eintritt einer Störung die Struktur sofort wieder herstellen, vorausgesetzt, dass diese Störung nicht über eine gewisse Grenze hinausgeht.

Man kann also das Prinzip der Anordnung dieser unzähligen Teilchen mit dem eines magnetischen Feldes vergleichen, mit dem Unterschied, dass jede Mizelle in sich selbst die Kraft trägt, die ihr ihren Platz in dem Ganzen anweist.

Zum Schluss erinnere ich an die so interessante Beobachtung von Fabre-Domergue, die Fauré-Fremiet<sup>1)</sup> zitiert: Eine Infusorie, von der ein Stück eingeklemmt und die somit ihrer Bewegungsfreiheit beraubt war, versuchte zu entkommen; bei jeder Anstrengung riss das Protoplasma weit auf, reparierte sich aber von selbst, sobald das kleine Lebewesen innehielt. Trotz aller seiner Kompliziertheit, verhält sich das Protoplasma, aus welchem die Markscheide besteht, nicht anders.

Paris, den 1. März 1911.

<sup>1)</sup> Fauré-Fremiet: Etude sur les mitochondries des Protozoaires et des cellules sexuelles. Arch. d'Anat. microsc., XI, 1910.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel XI.

Sämtliche Photographien sind unter derselben Vergrößerung von 650 Durchmesser eingestellt worden. Apochr. 2 mm, Apert. 1.40, Comp.-Ok. 4, Zeiss.

Fig. 1—14. Fasern vom Ischiadicus des Kaninchens, die in frischem Zustande in Salzwasser zu 1% (Fig. 2, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14) oder in einer zitronensauren Natronlösung von gleichem osmotischem Druck fixiert wurden.

1. Zwei unberührte grobe Fasern mit ihren Schmidt-Lantermanschen Einkerbungen.
2. Zwei grobe Fasern, an deren Einkerbungen infolge eines leichten Trauma Spaltung eingetreten ist.
3. Eine Faser, die Quetschungen und Zerrungen in der Gegend eines Schnürringes erlitten hat; Bildung eines unregelmässigen Netzes und Verschmälerung des Achsenzylinders in dem verletzten Teile.
4. Intakter Schnürring (das gleiche Negativ wie Fig. 2b).
- 5—14. Verschiedene Formen traumatischer Veränderung mit blättrig sich abhebendem Myelin oder Auseinanderklaffen der Segmente. In Fig. 9 und 12 bemerkt man Bruchstellen an der Markscheide im Innern der Röhre.

Fig. 15 und 16. Fasern vom Ischiadicus des Kaninchens in Formol zu 10% fixiert und zerzupft.

15. Eine mit Säurefuchsin gefärbte und in Alkohol gequollene Faser. Neurokeratinnetz; kreisrunde Vakuole auf der Höhe jeder Einkerbung, enthaltend eine trichterförmige Membran mit Schrumpfung des Achsenzylinders durch an dieser Stelle erfolgende Zusammendrückung.
16. Nicht gequollene, mit Osmium gefärbte Faser. Osmiumempfindliche Substanz, die sich anhäuft entsprechend den Maschen des Netzes auf der vorhergehenden Abbildung; Niederschlag derselben Substanz auf der Seite der Einkerbungen, die hier keine Vacuolen bilden.

Fig. 17 und 18. Fasern vom Ischiadicus des Kaninchens in Osmiumsäure zu  $\frac{1}{400}$  fixiert.

17. Dissoziierte, in Balsam montierte Faser. Das Aussehen ist das gleiche wie auf Fig. 16.
18. Längsschnitt nach Paraffineinbettung; Entfärbung in Wasserstoff-superoxyd und Neufärbung mit Säurefuchsin. Lantermansches Netz, dessen Maschen grösser werden, je weiter man sich von der Peripherie des Nerven entfernt (rechts). Vgl. diese Abbildung mit der vorigen und mit Fig. 15.

Fig. 19. Fasern von der Cauda equina des Meerschweinchens nach Ehrlich-Bethe, in Balsam montiert. Chondriocenten der Markscheide; das gegenseitige Verhältnis von Achsenzylinder- und Markscheidendicke ist unverändert geblieben. a Einstellung auf die Oberfläche; b Einstellung auf den Achsenschnitt. Diese Abbildung, die mir

viele Mühe gekostet hat, gibt jedoch gar nicht die Klarheit des Präparates wieder, wegen der grossen Schwierigkeiten, denen man bei der photographischen Wiedergabe so komplizierter und kleiner Bilder begegnet; man sieht aber nur, dass die Markscheide ihren normalen Durchmesser behalten hat (vgl. mit Textfig. 3, h, die ein gleiches, vermittelt der Camera lucida, gezeichnetes Präparat darstellt).

- Fig. 20. Ischiadicus des Kaninchens. Kaliumbichromat mit Essigsäure 1 Tag, Kaliumbichromat 3 Monate. Einbettung in Paraffin, Färbung mit Eisenhämatoxylin. Abspaltung der Myelinblätter; der strahlenförmige protoplasmatische Bau ist wenig sichtbar.
- Fig. 21. a Ischiadicus des Meerschweinchens, Kaliumbichromat 2 Wochen, Paraffin, Altmannsche Färbung. b—d Cauda equina des Meerschweinchens nach Ehrlich-Bethe. Verschiedene Formen und Veränderungen der Doubles bracelets épineux.
- Fig. 22. Ischiadicus des Meerschweinchens, Kaliumbichromat mit Essigsäure (1,25 % Essigsäure) 1 Tag, Paraffin, Altmannsche Färbung. Chondriome der Markscheide.
- Fig. 23. Ischiadicus des Meerschweinchens, Kaliumbichromat mit Essigsäure (2,50 % Essigsäure) 1 Tag, Paraffin, Eisenhämatoxylin. Abspaltung der Blätter des Myelins; strahlenförmige Balken des Protoplasmas (vgl. Fig. 20).

## Die Entwicklung und Bedeutung der Zonulafasern, nach Untersuchungen am Hühnchen.

Von

M. v. Lenhossék, Budapest.

Hierzu Tafel XII.

Die Literatur ermangelt nicht der Angaben über die Entwicklung der Zonulafasern, doch prüft man die betreffenden Äusserungen etwas genauer, so findet man, dass sie zumeist weniger auf unmittelbarer Beobachtung der histogenetischen Vorgänge, als vielmehr auf dem Studium des Verhaltens der Zonulafasern im entwickelten Auge beruhen, also mehr oder weniger nur Rückschlüsse aus dem fertigen Zustand auf die mutmassliche Entwicklung sind. Es ist aber klar, dass in dieser Frage die unmittelbare Beobachtung der Entwicklungsvorgänge das letzte Wort zu reden hat. Von diesem Gesichtspunkte aus dürften die mitzuteilenden Untersuchungen, die die fraglichen Vorgänge von den ersten Stadien an auf Grund unmittelbarer, zusammenhängender Beobachtung verfolgen, einige Beachtung verdienen.

### Material, Technik.

Als Objekt diente das Auge des Hühnchens, und zwar wurden die Stadien vom 4. bis zum 21. Tage der Bebrütung geprüft. Meine Resultate verdanke ich in erster Reihe der Anwendung eines Verfahrens, das meines Wissens auf diesem Gebiet bisher noch nicht benutzt wurde. Es ist dies die R. y Cajalsche Silbermethode, wie sie zur Darstellung der Neurofibrillen angewendet wird. Sie gibt eine überraschend scharfe Färbung sowohl der Glaskörperfibrillen, wie auch der Zonulafasern, und zwar von allem Anfange an. Schon in sehr frühen Stadien, wo man an den nach den gewöhnlichen Methoden gefärbten embryologischen Schnittserien den Glaskörperraum gewöhnlich fast ganz leer findet, sieht man diesen Raum an den nach Cajal behandelten Präparaten durch einen Filz zarter, distinkt gefärbter schwarzer Fäserchen gleichmässig erfüllt. Allerdings färben sich in ähnlicher Weise ab und zu, nicht regelmässig, auch Gerinnsel in den Hohlräumen der Hirnbläschen, wodurch der Verdacht wachgerufen werden könnte, dass auch der vermeintliche Glaskörperfilz einer solchen



Beurteilung anheimfällt, sei es, dass er in seiner Gesamtheit ein Gerinnsel ist, sei es, dass er aus einem Gemisch von wirklichen Glaskörperfibrillen und Gerinnselfäden besteht. Allein die nähere Prüfung der Präparate lässt diesen Verdacht als unbegründet von der Hand weisen. Das Gerinnsel in den Hirnventrikeln weist einen ganz anderen Charakter auf als der Glaskörperfilz. Es ist stark körnig, unregelmässig, während das Glaskörperretikulum an gelungenen Präparaten aus glatten, scharf gezeichneten Fäden besteht. Besonders beweisend aber für die Realität dieses Faserwerkes ist der Umstand, dass darin sozusagen von den frühesten Stadien an bestimmte Faserrichtungen typisch hervortreten, was ja bei einem Gerinnsel nicht wohl der Fall sein könnte.

Übrigens bleiben die Niederschläge in den Hohlräumen der Hirnbläschen weg, wenn man zur Fixierung statt des Alkoholammoniakgemisches 15% iges Formalin benutzt, bei 24stündiger Anwendung. Der Glaskörper kommt auch hierbei zur Darstellung, allerdings nicht in so vollkommener Weise, wie bei der anderen Fixierung, indem die Fibrillen keine schwarze, sondern eine blässere, mehr braune oder gelbe Färbung annehmen und auch etwas gröber und körniger erscheinen als an den Alkoholpräparaten. Ich habe mich daher hauptsächlich an die letztere Fixierung gehalten, obgleich die Formalinfixierung vor ihr den grossen Vorzug hat, dass sie es ermöglicht, das Auge in allen Stadien seiner Entwicklung prall, den Glaskörperfilz ohne nennenswerte Schrumpfungen durch alle Phasen der Behandlung hindurchzuführen, was bei der Alkoholammoniakfixierung nicht immer gelingt. Bei beiden Fixierungen kommt es häufig vor, dass der letzte Akt der Präparation, nämlich das Auflegen des Deckglases, den zarten Faserfilz in Unordnung bringt, ja sogar teilweise zerstört. Ich habe es daher für zweckmässig befunden, einen Teil meiner Präparate nach Art der Golgipräparate ohne Deckglas aufzuheben. Ja selbst bei dem Bedecken des Schnittes mit Kanadabalsam muss vorsichtig vorgegangen werden, damit das feine Fasernetz nicht Schaden leidet.

## 1. Die Zonula im Auge des entwickelten Huhnes.

(Fig. 1.)

Bevor ich auf den eigentlichen Gegenstand meiner Mitteilung, nämlich auf die Entwicklung der Zonula eingehen würde, scheint

es mir angebracht, eine gedrängte Übersicht des Verhaltens der Zonula im Auge des entwickelten Huhnes zu geben. Es dürfte dies schon aus dem Grunde nicht überflüssig sein, weil die Literatur meines Wissens keine einzige genauere Beschreibung der Vogelzonula aufweist. Die ausführlichste Darstellung habe ich noch in der kürzlich erschienenen Monographie des Vogelauges von V. Franz (Lit. 1, S. 205) gefunden. Sie besteht aus den folgenden paar Zeilen: „Nicht viel zu bemerken habe ich über die Zonulafasern. Sie entspringen sowohl von der distalen Partie der vitrealen Zone (des Ciliarkörpers), als auch in der lentalen Zone, als auch an der distalen Kante der lentalen Faltenreihe. Sie inserieren natürlich an die Linse, und zwar in bedeutend breiterem Bereiche als die Ciliarfalten selbst.“

Ebensowenig gibt es in der Literatur eine gute Abbildung der Vogelzonula. In Fig. 1 habe ich diesem Mangel einigermaßen abzuhelpen gesucht.

Die Untersuchung des Zonulaapparates der Vögel ergibt zunächst die auf den ersten Blick auffallend erscheinende Tatsache, dass dieser Apparat hier verhältnismässig schwach entwickelt ist, bedeutend schwächer als derjenige der Säuger und besonders des Menschen, bei dem die Zonula überhaupt die stärkste Entwicklung zeigt. Weder mit freiem Auge, noch mit der Lupe lässt sich beim Huhn etwas von den Zonulafasern wahrnehmen, während bei den Säugern und dem Menschen bei entsprechender Präparationsmethode <sup>1)</sup> die Zonulafasern schon bei schwacher Lupenvergrößerung auf das schärfste hervortreten und die bekannten zierlichen Bilder geben. Die schwache Entwicklung dieses doch unzweifelhaft im Dienste der Akkommodation stehenden Apparates beim Vogel könnte deshalb auffallend erscheinen, weil das Vogelauge bekanntlich in bezug auf die Akkommodation hoch über dem Säugerauge steht. V. Franz sagt: (S. 263) „Durch die Akkommodation bekommt das Vogelauge sein charakteristisches Gepräge. Das Vogelauge ist das Akkommodationsauge *καὶ ἐξοχήν*, es verfügt über die beste, präziseste Akkommodation und ist daher auch besser als irgend ein anderes Auge für diese Funktion ausgerüstet.“

<sup>1)</sup> Fixierung des Auges in 10%igem Formalin während 24 Stunden, frontale Halbierung des Auges, Abtragung der Cornea und der Iris, Lupenuntersuchung.

Allein die Erklärung für diese scheinbar sinnwidrige Tatsache ist unschwer zu finden. Das Vogelauge besitzt eine Einrichtung, die im Auge des Säugetieres nicht vorhanden ist und die uns das Zurücktreten des Zonulaapparates verständlich macht. Es ist dies die unmittelbare Verwachsung der Ciliarfortsätze mit der Linse. Wie Fig. 1 zeigt, schliessen sich die schmalen kammförmigen Ciliarfortsätze unter leichter Verbreiterung unmittelbar der Linse an, und zwar an einer etwas vor dem Linsenäquator und vor dem breitesten Teil des Linsenwulstes gelegenen Stelle. An der Verwachsungsstelle sehen wir das ganze Epithel des Ciliarfortsatzes zu einer dicken Cuticula umgewandelt, die mit der Linsenkapsel auf das innigste verschmolzen erscheint. Was also im Säugerauge die Zonula allein zu besorgen hat, nämlich das Gespannthalten der Linse im nicht akkommodierten Zustande, wird hier zum grossen Teil durch die Ciliarfortsätze bewirkt.

Der Komplex der Zonulafasern befindet sich in dem schmalen, auf dem Durchschnitte die Form eines langausgezogenen Dreieckes darbietenden Raume, der von dem Ciliarkörper, der Linse und dem Glaskörper umfasst wird. Nach hinten wird dieser Raum durch die vordere Verdichtungsmembran des Glaskörpers begrenzt.

Diese Membran geht in der Literatur unter verschiedenen Namen. Retzius (2) und Salzmann (3) nennen sie z. B. „vordere Grenzschicht des Glaskörpers“ und unterscheiden sie von der Membrana hyaloidea. Spee (4) spricht einfach von einer „Glaskörpermembran“. Mawas (5) bezeichnet sie, wie die meisten Forscher vor ihm, als „Hyaloida“. Sie ist beim Vogel ausserordentlich stark entwickelt, beträchtlich stärker als z. B. beim Menschen, was meiner Ansicht nach mit der energischeren Akkommodationsfunktion des Vogelauges zusammenhängt. Ihr Zweck dürfte nämlich darin bestehen, bei der Akkommodation ein Vorwärtsquellen des Glaskörpers zu verhindern.

Bei allen von mir angewendeten Färbungen erscheint diese Membran homogen; eine Zusammensetzung aus Fibrillen lässt sich an ihr nicht nachweisen. Am besten färbt sie sich noch mit sauren Anilinfarben, z. B. mit saurem Fuchsin, aber auch mit diesen blass, bis auf ihren hinteren Rand, der an manchen Augen, nicht an allen, als dunkler gefärbter Grenzsaum hervortritt. Die

Membran ist nach beiden Seiten hin scharf begrenzt. Sie fehlt noch im Bereich des hinteren Linsenpoles, hier berühren die Glaskörperfibrillen unmittelbar die hintere Linsenkapsel. Erst etwas seitlich davon bildet sie sich allmählich heraus. Schon hinter dem Linsenäquator erreicht sie eine beträchtliche Dicke, wird aber nach aussen hin immer noch, bis zuletzt, stärker. Schon in einiger Entfernung vor der Ora terminalis<sup>1)</sup> lösen sich von ihr an ihrer vorderen Fläche einzelne Membranellen ab, ohne aber der Membran als einheitlicher Haut Eintrag zu tun. Diese Häutchen setzen sich schief an dem vor der Ora terminalis gelegenen Teil des Ciliarepithels an. Im Bereich der Ora blättert sich aber die ganze Haut in eine Anzahl feiner Membranen auf und findet damit auch als einheitliche Haut ihr Ende. Diese Membranen endigen dann in verschiedener Weise; einzelne heften sich sofort an der Limitans interna der Retina propria an, gleich hinter der Ora, andere wieder strahlen in den Glaskörper aus und verlieren sich bald in ihm. Durch ihren welligen Verlauf erinnert der Komplex dieser Häutchen an ein Büschel welliger Haare.

Die ganze vordere Verdichtungshaut des Glaskörpers beschränkt sich also auf das Gebiet zwischen hinterem Linsenpol und Ora terminalis, oder mit anderen Worten: auf das Gebiet des Zonularaumes. Von der Ora terminalis an, im Bereich der Retina propria, lässt sich am Glaskörper des Vogels keine ausgesprochene Grenzhaut gegen die Netzhaut nachweisen. Eine Membrana hyaloidea ist hier also nicht vorhanden, wenn wir nicht etwa die eigentlich zur Netzhaut gehörige Limitans interna als solche bezeichnen wollen.

Die Zonulafasern weisen dieselben histologischen Charaktere auf wie beim Säuger, nur sind sie im allgemeinen zarter. Wir sehen starre, geradlinig begrenzte, homogene Fäden, die sich in färberischer Beziehung indifferent verhalten, indem sie sich mit sehr verschiedenen Farbstoffen darstellen lassen. Sie sind von sehr verschiedener Dicke, ohne dass sich in der Anordnung der schwächeren und stärkeren Fasern eine Regelmässigkeit feststellen liesse. Viele von ihnen zeigen die Tendenz einer geringfügigen büschelförmigen Auflösung an ihren beiden Enden, besonders an

<sup>1)</sup> = serrata. Beim Huhn ist der Rand der Pars optica retinae nicht gezahnt.

dem lenticulären Ende. Ich finde es nicht gerechtfertigt, die breiteren Mittelstücke der an ihren Enden aufgesplitterten Fasern als verklebte Fasergarben, d. h. als Komplexe verklebter Einzel-fibrillen aufzufassen. Dies wäre eine in physiologischer Beziehung sehr ungünstige Struktur, da die Fasergarben Gefahr liefen, bei den Zerrungen, denen die Fasern ausgesetzt sind, sich schliesslich in ihre Komponenten aufzulösen. Histologische Anhaltspunkte für eine solche Struktur habe ich nicht finden können und wie wir sehen werden, bietet auch die Histogenese der Zonulafibrillen nichts, was dafür spricht.

Der Ursprung der Fasern umfasst das ganze Gebiet des Ciliarkörpers, mit Abrechnung eines schmalen Abschnittes vor der Ora terminalis, derjenigen Zone nämlich, die durch die sich hier ansetzenden Lamellen der Glaskörperhaut in Anspruch genommen wird. Bis zur Ora terminalis reicht also der Ursprung nicht. Auf diesem weiten Gebiet ist aber die Dichtigkeit des Ursprunges der Fasern verschieden. Am gedrängtesten entspringen sie an den Ciliarfortsätzen und den zwischen ihnen gelegenen Talern. Dementsprechend ist die Anordnung der Zonulafasern in den vordersten Teilen des Zonularaumes, d. h. im ciliolenticulären Winkel am dichtesten; hier bilden sie eine dichte Streifung, in der stellenweise auch spitzwinklige Kreuzungen der Fasern nachzuweisen sind. Die Ciliarfortsätze entsenden nur an ihren Seitenflächen und hinteren Kanten Zonulafasern, nicht aber an ihrer vorderen Kante, und ebenso überschreitet das aus den Talern zwischen den Fortsätzen entspringende Faserbündel mit seinen vordersten Fasern niemals das Niveau der Ciliarfortsätze. Nach hinten und nach den Seiten hin wird die Anordnung der Fasern lockerer, sie laufen in weiteren Abständen voneinander. Die Fasern im ciliolenticulären Winkel laufen schnurgerade, die weiter hinten folgenden beschreiben nach vorne konvexe sanfte Bögen, parallel der Krümmung der vorderen Verdichtungshaut des Glaskörpers. Zwischen den Zonulafasern findet sich nirgends eine Spur von Glaskörperfibrillen, es ist eine reinliche Scheidung von Glaskörper und Zonula vorhanden.

Der Ansatz der Fasern erfolgt an der Linsenkapsel im Bereich des Linsenäquators und an den benachbarten Gebieten der vorderen und hinteren Fläche. An der letzteren umfasst die Ansatzzone ein viel ausgedehnteres Gebiet als auf der vorderen



Fläche, wo schon der Ansatz der Ciliarfortsätze die Grenze bezeichnet. Bemerkenswert ist, dass die Zonulafasern nach der Linse hin allmählich ihre Färbbarkeit verlieren; dicht an der Linse erscheinen sie an allen meinen Präparaten fast ganz ungefärbt.

„Orbiculo-ciliare“ und „interciliare Fasern“ (Czermak), d. h. Fasern, die nicht zur Linse gehen, sondern verschiedene Punkte des Ciliarkörpers miteinander verbinden, lassen sich beim Huhn bestimmt ausschliessen, wohl aber glaube ich gefunden zu haben, dass die am weitesten hinten, nahe zur Ora terminalis entspringenden Fasern die Linse nicht immer erreichen, sondern sich nach längerem Verlauf schief der Glaskörpermembran anschliessen und in einer Verschmelzung mit ihr auch ihr Ende finden. Es liegt hier allerdings eine gewisse Schwierigkeit vor, indem es nicht immer leicht ist, zu entscheiden, was schon Zonulafaser ist und was noch zu der Grenzmembran des Glaskörpers gehört, als ein sich von ihr ablösendes Häutchen. Wenn man aber in der schärferen Begrenzung und stärkeren Färbbarkeit Kriterien für die Zonulafasern erblickt, so darf man die betreffenden Fasern doch als Zonulafasern auffassen. Entwicklungsgeschichtlich lässt sich das Vorkommen derartig endigender Zonulafasern wohl verstehen.

Was die feineren histologischen Verhältnisse des Ursprunges der Zonulafasern an der Pars ciliaris retinae betrifft, so zeigen meine Präparate nur so viel, dass sie sich mit der Limitans ciliaris interna<sup>1)</sup> verbinden. Ein Eindringen der Fasern direkt in das Epithel habe ich nicht beobachten können. Ich möchte hier eine mir nicht unwichtig erscheinende Beobachtung erwähnen, die ebenfalls auf die innigen Beziehungen zwischen Zonulafasern und Limitans ciliaris hinweist. Es ist dies die Tatsache, dass

<sup>1)</sup> Mit Wolfrum (6) halte ich es für das zweckmässigste, die innere Cuticula des Ciliarepithels als Limitans ciliaris interna zu bezeichnen, da sie die direkte Fortsetzung der Limitans interna retinae bildet. Ist zwischen den beiden Lagen des Ciliarepithels wirklich eine besondere Cuticularmembran vorhanden, wie es zuerst Berger (7) behauptet hat, so müsste sie eigentlich Limitans ciliaris externa genannt werden, da sie unzweifelhaft die Fortsetzung des als Limitans externa retinae bezeichneten Schlussleistennetzes ist. Ich würde es aber trotzdem aus Gründen der Deutlichkeit vorziehen, diese Haut Limitans intermedia zu nennen und als Limitans ciliaris externa die zwischen Ciliarepithel und Bindegewebe befindliche Glashaut zu bezeichnen.



die Dicke und scharfe Ausprägung dieser Grenzhaut Hand in Hand geht mit der Dichtigkeit der von ihr entspringenden Zonulafasern. Verfolgt man beim Huhne die *Limitans ciliaris* von der *Ora terminalis* nach den Ciliarfortsätzen hin, so sieht man, dass sie in dem Maße, wie die Zonulafasern reichlicher von ihr entspringen, allmählich stärker wird. Am dicksten ist sie an den Ciliarfortsätzen. Wir haben hier also den Ausdruck einer gesetzmässigen gegenseitigen Abhängigkeit und damit den Beweis einer Zusammengehörigkeit beider Gebilde. Ich bemerke, dass meine Beobachtungen in dieser Beziehung das gerade Gegenteil von dem ergeben haben, was Wolfrum (6) für den Menschen behauptet, dass nämlich die *Limitans ciliaris* an den Stellen, wo viele Zonulafasern am Ciliarkörper entspringen, nicht nur nicht stärker, sondern im Gegenteil schwächer wird, ja sich überhaupt nicht nachweisen lässt. Beim Huhne ist der von mir angegebene Tatbestand leicht festzustellen.

Schliesslich möchte ich erwähnen, dass man an manchen Schnitten zwischen den ciliaren Wurzelteilen der Zonulafasern, besonders im Bereich des *Orbicularis ciliaris*, dicht am Epithel einzelne fortsatzlose, ganz freistehende Zellen findet, wie sie hier auch für Säuger schon von mehreren Seiten beschrieben sind. Sie sind sehr spärlich, man findet deren höchstens zwei bis vier an je einer Seite des Schnittes. Mit den Zonulafasern haben sie bestimmt nichts zu tun; sie liegen gerade nur zwischen ihnen. Sie sehen eher wie ausgeschaltete Epithelzellen, als wie Leukocyten oder Bindegewebszellen aus. Der Mechanismus ihrer Ausschaltung aus dem Epithel ist allerdings angesichts der *Limitans ciliaris* nicht leicht zu verstehen.

## 2. Die Entwicklung der Zonula.

### a) Hühnchen vom 4. Tage. (Fig. 2.)<sup>1)</sup>

Meine Untersuchungen setzen am 4. Tage der Bebrütung ein. Der Glaskörper stellt sich um diese Zeit bereits als ein selbständiges Netzwerk dar, das sich von seinem Mutterboden, für

<sup>1)</sup> Im Interesse der Kürze und Übersichtlichkeit meiner Darstellung habe ich in nachfolgender Beschreibung aus den von mir kontinuierlich von Tag zu Tag untersuchten Stadien nur einige mir besonders charakteristisch erscheinende herausgegriffen.

den ich nach wie vor in erster Linie die Linse halte, schon vollkommen abgelöst hat, was sich in dem schon erfolgten Schwund der Basalkegel der Linsenzellen und besonders in der Gegenwart einer nirgends unterbrochenen Cuticularhaut im ganzen Umfang des Linsenbläschens ausspricht. Auch die Netzhaut grenzt sich gegen den Glaskörperfilz in ihrer ganzen Ausdehnung durch eine scharfe, ununterbrochene Cuticularhaut ab, und ist sie wirklich, wie das so viele Forscher behaupten, an der Bildung des Glaskörpers beteiligt, so gehören die entsprechenden Vorgänge einer früheren Periode an, denn vom 4. Tage an kann die Netzhaut angesichts ihrer Cuticula, der späteren Limitans interna, nicht mehr als Bildungsstätte des Glaskörpers in Betracht kommen. Der Glaskörperfilz wächst von nun an selbständig weiter; er trägt vollkommen die Bedingungen einer selbständigen Vermehrung und Differenzierung in sich. Ich finde darin nichts so auffallendes und unglaubliches, wie es Rabl (8) seinerzeit hinstellen sich bemüht gesehen hat, und kann ihm nicht beistimmen, wenn er sagt, dass „eine solche Auffassung allen unseren histiologischen und histogenetischen Vorstellungen widerspricht.“ Der Glaskörper ist in dieser Beziehung kein Unikum, er verhält sich nicht anders, als das fibrilläre Bindegewebe, das ja bekanntlich von einem gewissen Zeitpunkt der Entwicklung an ebenfalls die Fähigkeit einer selbständigen, von der produktiven Tätigkeit cellularer Elemente unabhängigen Vermehrung und Ausbreitung in sich trägt. Neuere Untersuchungen zeigen, dass auch bei der Entwicklung der fibrillären Grundsubstanz des Zahnbeines und Knochengewebes ähnliche Vorgänge im Spiele sind. Auch bei der Vermehrung und dem Wachstum der Neuroglia dürfte über ein bestimmtes Stadium hinaus den Zellkörpern der Astrocyten keine so bedeutsame Rolle zukommen, vielmehr der Schwerpunkt des Wachstums in einer selbständigen Wucherung der Gliafasern liegen, obgleich ich der Überzeugung bin, dass diese ihren Zusammenhang mit den Zellen niemals ganz aufgeben.

Doch gehören diese Fragen nicht in den Rahmen vorliegender Untersuchung, und so will ich nicht länger bei ihnen verweilen.

Fig. 4 zeigt, wie sich das Auge des viertägigen Hühnchens an Silberpräparaten darstellt. Am Linsenbläschen erscheint die proximale Wand bereits zu einem kräftigen Hügel hervor-

gewölbt, doch haben die verlängerten Epithelzellen die noch dicke, mehrzeilige distale Wand noch nicht völlig erreicht, das Bläschen weist noch einen schmalen, halbmondförmigen, an den beiden Enden etwas erweiterten Hohlraum auf. Die proximale Fläche der Linse ist flach, die distale stark konvex. Die Cornea-Anlage liegt der Linse unmittelbar an. Sie besteht aus dem verhältnismässig hohen Epithel und aus der bekannten kernlosen „hyalinen“ Lage. Letztere ist nach hinten sehr scharf abgegrenzt und endigt seitlich zugeschräfft, mit deutlichster Abgrenzung gegen das Mesenchym zwischen Ektoderm und Augenbecherrand. Am dicksten ist sie ungefähr vor dem Linsenäquator. Mit stärkeren Vergrößerungen betrachtet erscheint diese Lage nicht eigentlich homogen, sondern aus sehr zarten Fibrillen zusammengesetzt, die unter leichten Schlingelungen der Oberfläche parallel laufen. Mit Silber färbt sie sich gelblich, ihre Fibrillen zeigen nicht die Reaktion der Glaskörperfibrillen.

Diese hyaline Lage wurde von Kessler im Jahre 1877 (9) entdeckt, und von ihm auch schon ziemlich genau beschrieben. Sehr ausführlich beschäftigte sich neuerdings Knappe (10) mit ihr. Dieser Forscher leitet sie aus einer Umbildung des von mir (11) beschriebenen vorderen Glaskörpers ab, abweichend von Kessler, der in ihr ein Ausscheidungsprodukt des Epithels erblickte. Die Frage nach der Herkunft dieser Lage scheint mir durch die bisherigen Untersuchungen nicht endgültig gelöst zu sein. Ich finde beim Hühnchen, dass sie sich gegen den vorderen Glaskörper stets scharf abgrenzt, was der Auffassung Knappes nicht gerade günstig ist. Die Bildungsweise und die weiteren Schicksale dieser Schichte verdienen wohl eine erneute Untersuchung, um so mehr als diese Frage auch in Betreff des Verhältnisses der verschiedenen Keimblätter zueinander von Interesse ist.

Am Augenbecher ist ein beträchtlicher Dickenunterschied zwischen den beiden Blättern vorhanden. Das dünnere äussere Blatt weist schon bis zur Umbiegungsstelle Pigmentkörner in seinen Zellen auf, wenn auch noch in spärlicher Zahl. Das innere Blatt ist in seiner ganzen Ausdehnung von gleicher Dicke; die Unterscheidung einer Retina propria und einer Retina coeca ist also noch nicht möglich. Zwischen den beiden Blättern befindet sich noch ein spaltförmiger Raum, der am Rande des Augenbechers eine geringe Erweiterung erkennen lässt.

Der schon ziemlich ansehnliche Glaskörperraum erscheint durch einen fädigen Glaskörper erfüllt. Die Fäden bilden ein ziemlich lockeres, weitmaschiges Geflecht; sie sind auch etwas kräftiger als in den späteren Stadien.

Auch ein „vorderer Glaskörper“ ist noch nachzuweisen, allerdings nur mehr in seinen letzten Spuren, indem gerade nur seine seitlichsten Teile erhalten sind. In dem Winkel nämlich zwischen Augenbecherrand, Linsenperipherie und Corneaanlage findet man auf einem kleinen dreieckigen Raum besonders auf der einen Seite typisches Glaskörpergewebe, mit der charakteristischen schwarzen Färbung der Fibrillen, wodurch sich dieses Gewebe gegen das von der Seite herandringende Bindegewebe lebhaft abhebt. Mit dem Hauptteil des Glaskörpers hat dieses Gewebe keinen Zusammenhang, da sich Augenbecherrand und Linsenäquator unmittelbar berühren, ein „Isthmus“ also, wie wir ihn im Auge der Säugerembryonen dieser Entwicklungsstufe sehen, nicht vorhanden ist.

Die Anordnung der Fibrillen des Glaskörpers ist als unregelmässig zu bezeichnen. Nur an einer Stelle lassen sie die ersten Anzeichen einer bestimmten Gruppierung erkennen. Es ist dies der vorderste Teil des Glaskörpers, die Gegend des Augenbecherandes. Hier bekommt man an manchen Schnitten bei der Betrachtung mit schwachen Vergrößerungen den Eindruck, als wollte sich ein Bündelchen hervorheben, dessen Fasern von dem Umbiegungsrand der Netzhaut oder einer unmittelbar dahinter gelegenen Stelle ausgehen und divergierend nach hinten verlaufen. Merkwürdigerweise ist diese bündelartige Anordnung der Fasern immer nur auf der einen Seite des Schnittes, und zwar immer in der oben Hälfte des senkrecht durchschnittenen Auges zu erkennen, welche Seite sich auch durch den weiter fortgeschrittenen Schwund des vorderen Glaskörpers etwas entwickelter zeigt. Das Bündelchen ist aber gerade nur andeutungsweise zu sehen; vielleicht würde es mir ohne die Kenntnis der späteren Stadien, wo es viel kräftiger hervortritt, garnicht aufgefallen sein. Die Netzhaut ist auch an der Ursprungsstelle dieses Bündels durch eine scharfe Limitans abgegrenzt. Es liegt kein Grund vor für die Annahme, dass das Bündelchen auf eine Bildung von Glaskörperfibrillen von seiten der Netzhaut zu beziehen sei. Untersucht man das Bündel mit stärkeren Vergrößerungen, so sieht

man, dass seine Fasern mit der Limitans retinae zumeist gar nicht unmittelbar zusammenhängen, sondern selbständig im Glaskörper ihren Ursprung nehmen.

b) Hühnchen vom 7. Tage. (Fig. 3.)

Das Auge hat grosse Fortschritte gemacht. Die Linse ist nun schon auf beiden Seiten konvex, auf der vorderen aber noch stärker als auf der hinteren. Ein Hohlraum ist nicht mehr nachzuweisen. In der Äquatorgegend sehen wir die ersten Anzeichen des Linsenwulstes. In den zentralen Teilen der Linse sind die Kerne der Linsenfasern bereits geschwunden. Die Linsenkapsel liegt auf dem Präparat der Linse überall dicht an.

Zwischen Linse und Hornhaut hat sich nun schon eine ansehnliche vordere Kammer ausgebildet. Die frühere hyaline Schicht erscheint nun in ihrer hinteren Abteilung schon mit Kernen versehen, während ihr vorderer Teil, in dem wir vielleicht die Anlage der Bowmanschen Haut zu erblicken haben, noch kernlos ist. Ein weiterer Fortschritt gibt sich darin kund, dass die hyaline Schicht seitlich nicht mehr zugespitzt und gegen das Mesenchym scharf abgesetzt endigt, sondern in die bindegewebige Anlage der Sclera unmittelbar übergeht.

An dem inneren Blatt des Augenbechers hat sich die bemerkenswerte Veränderung eingestellt, dass sich daran nun schon eine Pars optica und Pars coeca unterscheiden lässt. Die Netzhaut ist nämlich jetzt nicht mehr bis zur Umbiegungsstelle von gleicher Dicke, sondern verdünnt sich schon in einiger Entfernung davor. Doch ist der Dickenunterschied zwischen den beiden Teilen noch ziemlich geringfügig und die Stelle der späteren Ora terminalis nicht ganz genau festzustellen. Man kann an der Pars coeca schon eine Pars ciliaris und eine frei hervorstehende Pars iridica abgrenzen; letztere ergänzt sich schon durch den Anschluss einer schmalen Bindegewebsschicht an ihre vordere Fläche zu einer vollkommenen Iris. Ihr pupillarer Rand berührt nicht unmittelbar die vordere Fläche der offenbar etwas geschrumpften und nach hinten verlagerten Linse; ein zartes Fädchen verbindet die beiden Gebilde miteinander, vielleicht ein abgelöstes Blättchen der vorderen Linsenkapsel. Die Pars ciliaris ist noch ganz glatt, sie weist noch keine Spur einer Faltenbildung auf.



Der Faserfilz des Glaskörpers ist nun zum grössten Teile dichter und zarter als auf der früheren Stufe. Er ist nicht mehr so ungeordnet wie früher, sondern lässt gewisse Fasersysteme typisch hervortreten.

So nimmt ein charakteristisches Fasersystem von dem keilförmig vorspringenden Sehnervenkopf und der Anlage des Kammes seinen Ursprung, um kelchartig divergierend und ein trichterförmiges Gebiet umfassend nach der Linse hinzuziehen; letztere wird aber von diesen Fasern niemals ganz erreicht.

Viel auffallender und für uns auch von grösserem Interesse ist ein zweites Bündel. Es beginnt in der Gegend der späteren Ora terminalis, d. h. an der Grenze des dicken und verdünnten Teiles der Netzhaut. Das Bündel besteht aus auffallend starken und regelmässig verlaufenden Glaskörperfasern, die zuerst dicht zusammengefasst geradeaus nach hinten ziehen, um sich aber bald aufzulockern und kelchartig auseinander zu weichen, wobei die innersten Fasern in der Richtung der zentralen Teile des Glaskörpers ausstrahlen. Die meisten Fasern verlieren sich schon nach kürzerem Verlauf im Fibrillengewirr des Glaskörpers, einzelne zeichnen sich aber durch recht langen Verlauf aus, ja sie lassen sich als zusammenhängende scharfe Linie bis zum Sehnervenkopf verfolgen, so dass durch sie der Glaskörper gewissermassen in zwei Schichten, eine kugelschalenartige Rindenschicht und eine kugelförmige innere Schicht geteilt wird. Ich habe dieses Stadium an mehreren Augen untersucht und das Verhalten des Bündels an allen gleich gefunden.

Wir haben es offenbar mit demselben Bündel zu tun, dessen Andeutungen wir bereits beim viertägigen Hühnchen begegneten. Das Bündel weist aber hier eine gewisse Verlagerung gegen jenes Stadium auf. Am 4. Tag lag sein Ausgangspunkt am freien Rand des Augenbechers, hier liegt er beträchtlich weiter hinten, nämlich an der Stelle, wo sich das innere Netzhautblatt zu verdünnen beginnt.

Eine genaue Prüfung der Verhältnisse ergibt, dass das Bündel eigentlich an Ort und Stelle geblieben ist, und dass sein Lagewechsel dadurch bedingt ist, dass mittlerweile aus dem Rande des Augenbechers die Pars coeca retinae hervorgewachsen ist, wodurch sich das in seiner topographischen Beziehung zur Netzhaut konservative Bündel scheinbar nach hinten verschoben hat.



Die Pars coeca verdankt also ihre Entstehung nicht etwa einer eigentlichen Differenzierung des inneren Blattes in zwei Teile, in dem Sinne, dass der vordere Teil dieses Blattes bei dem gleichmässigen expansiven Wachstum der Netzhaut in seiner Dickenzunahme zurückbleibt, sondern sie entsteht in der Weise, dass sie als eine Neubildung aus dem Rande der späteren Pars optica hervorwächst, ähnlich wie etwa bei der Zahnentwicklung die Epithelscheide der Zahnwurzel aus dem Rande des Schmelzorgans. Ich möchte erwähnen, dass ich diese Art der Entstehung der Pars coeca retinae schon im Jahre 1903 (11, S. 100) für das Kaninchen beschrieben habe.

Mit dem Hervorwachsen einer Pars coeca aus dem Becher- rand hat sich der Glaskörperraum nach vorne hin durch einen neuangesetzten Rezess erweitert. Das ganze auf dem Augendurchschnitt dreieckig erscheinende Gebiet, das man von dem Hauptteil des Glaskörperraumes in der Weise abgrenzen kann, dass man vom hinteren Linsenpol zur Gegend der Ora terminalis eine Linie zieht, ist ein Novum.

Dieser neue Raum zeigt sich schon mit Glaskörpergewebe erfüllt. Dieses hat hier aber eine besondere Beschaffenheit: es ist lockerer und grobfaseriger als der übrige Teil des Glaskörpers; es stellt sich ebenso dar, wie der ganze Glaskörper etwa am 4. Tage. Diese Beschaffenheit stimmt damit zusammen, dass dieser Teil des Glaskörpers erst kürzlich entstanden ist.

Der neue Rezess des Glaskörperraumes ist für uns schon deshalb von besonderem Interesse, weil wir hier die Anlage des Zonularaumes vor uns haben. Das Gebiet der späteren Zonula ist also anfangs bis zur Wurzel der Iris von typischem Glaskörpergewebe erfüllt. Ich will noch hervorheben, dass in diesem Gewebe zunächst noch keine Spur einer bestimmten Anordnung der Fasern wahrzunehmen ist; das lockere Geflecht erscheint ganz unregelmässig.

Doch kehren wir zu dem oben beschriebenen Faserbündel des Glaskörpers zurück. Zunächst einige historische Angaben. Das Bündel ist, so viel ich weiss, bisher beim Hühnchen nicht beschrieben worden, obgleich es eine sehr auffallende Bildung darstellt. Wohl aber habe ich es schon im Jahre 1903 beim Kaninchen als Isthmusbündel erwähnt (11, S. 51) und abgebildet. Es ist aber beim Kaninchen sehr schwach entwickelt und nur in

den frühesten Stadien vorhanden. Auf der Entwicklungsstufe, wo es beim Huhn gerade auf dem Höhepunkt seiner Ausbildung steht, ist es beim Kaninchen bereits geschwunden.

Wir kennen aber ein ganz ähnliches Bündel beim erwachsenen Frosch und es ist gewiss von Interesse, dass eine Anordnung, die im Glaskörper des Vogels nur embryonal als vorübergehende Erscheinung auftritt — denn, wie wir sehen werden, schwindet das Bündel bald —, beim Frosch als dauernde Bildung festgehalten ist. Hier wurde es im Jahre 1894 von Retzius (2) beschrieben und bildlich wiedergegeben. Aus der Fig. 10, Taf. XXXII des Retziusschen Werkes geht die Analogie des beim Frosch vorhandenen Glaskörperbündels mit dem von mir beim Hühnerembryo beobachteten klar hervor. Auch beim Frosch nimmt das Bündel von der Gegend der Ora terminalis seinen Ursprung, welche Stelle hier durch die circular verlaufenden Äste der Vasa hyaloidea (s. Gaupp 12, S. 859) gekennzeichnet ist, auch hier strahlt es nach hinten in den Glaskörper aus, mit dem Unterschiede nur, dass alle Fasern des Bündels mit ihren hinteren Enden die Netzhaut erreichen, um sich an ihrer Limitans zu inserieren, während beim Hühnchen dies nur für eine geringe Zahl von Fasern zutrifft.

Ich schlage daher vor, das Bündel auch beim Hühnchen und auch bei anderen Embryonen, wo es noch beobachtet werden sollte, als Retziussches Bündel zu bezeichnen.

Untersucht man die Stelle, wo sich das Bündel an der Ora terminalis anzusetzen scheint, mit stärkeren Vergrößerungen, so erkennt man, dass das Zeitwort „scheint“ hier wirklich angebracht ist. Die Fasern des Bündels reichen nämlich zumeist gar nicht bis unmittelbar an die Netzhaut heran. Dicht an der Innenfläche der Netzhaut findet sich an den Silberpräparaten eine homogene, gelblich gefärbte, nach dem Glaskörper hin verschwommen verlaufende Substanzlage, vielleicht eine Verdichtung der interfibrillären Grundsubstanz des Glaskörpers oder ein Ausscheidungsprodukt der Netzhaut. Sie erstreckt sich von der Stelle der Ora terminalis aus längs der Pars coeca retinae bis zur Wurzel der Iris. Diese Substanzlage schiebt sich zwischen Glaskörperfibrillen und Netzhaut, aus ihr tauchen erst die Fasern des Retziusschen Bündels auf.

Ich lege auf diese Beobachtung deshalb Gewicht, weil durch sie der Möglichkeit einer Interpretation der hier beschriebenen

Bilder vorgebeugt wird, die ich für eine falsche halten würde. Die Übergangsstelle der Pars optica und coeca retinae wird von manchen Forschern als besonders wichtig für die Entstehung des Glaskörpers bezeichnet. Es könnte somit das Retziussche Bündel mit der vermeintlichen Bildung des Glaskörpers aus der genannten Stelle der Netzhaut in Verbindung gebracht werden, in dem Sinne, dass es gewissermassen das Hervorströmen der Glaskörperfibrillen aus der Netzhaut verkörpert. Es ist also wichtig zu wissen, dass die Fibrillen des Bündels mit der Netzhaut hier keinen unmittelbaren Zusammenhang haben. Überdies möchte ich auf die Gegenwart der Limitans interna an der betreffenden Netzhautstelle hinweisen, und ebenso auf den Umstand, dass hier an der Netzhaut überhaupt keine Spuren davon zu erkennen sind, dass sie sich irgendwie produktiv betätigt. Würde sie hier ein so dickes Faserbündel aus sich hervorgehen lassen, so müssten doch gewisse Veränderungen an ihr nachweisbar sein, zumindest eine Verdickung oder gewisse darauf hinweisende Erscheinungen an ihren Zellen. Nichts derartiges ist aber hier zu sehen.

Die einzig richtige Beurteilung der Verhältnisse kann meiner Ansicht nach nur die sein, dass das Retziussche Bündel aus einer lokalen Verstärkung und bestimmten Zusammenordnung der schon früher angelegten Glaskörperfibrillen zustande gekommen ist, ähnlich wie sich in der Knochenspongiosa aus dem Balkenwerk gewisse bestimmt orientierte stärkere Züge herausbilden. Die beschriebene Verdichtung der Grundsubstanz des Glaskörpers dicht an der Netzhaut könnte vielleicht den Zweck haben, in der weiteren Folge die innige Verschmelzung der Zonulafibrillen mit der Limitans ciliaris zu befördern.

c) Hühnchen vom 10. Tage. (Fig. 4.)

Die Vergleichung der bei derselben Vergrößerung gezeichneten Fig. 3 und 4 zeigt, dass das Auge gegenüber seinem Verhalten am 7. Tag etwa um ein Drittel seines Umfanges gewachsen ist und auch in seiner inneren Ausgestaltung beträchtliche Fortschritte gemacht hat. An der schon stark konvex vorspringenden Hornhaut ist das Epithel niedriger geworden, die Substantia propria erscheint nun ganz mit Kernen besetzt, bis auf einen schmalen Saum hinter dem Epithel: der Anlage der Bowmanschen Haut.

An der Linse ist der Linsenwulst schon ziemlich gut entwickelt, in Form einer länglichen spindelförmigen Verdickung der seitlichen Partien des vorderen Blattes. Der auf der Figur sichtbare spaltförmige Raum zwischen Linsenwulst und Linsenfaser ist wohl als Kunstprodukt aufzufassen; war doch schon am 7. Tage von einem solchen Raume nichts zu sehen. Ein weiteres Kunstprodukt ist die Ablösung der vorderen Linsenkapsel von der Linse hinter dem Pupillarrand der Iris.

Am Ciliarkörper erkennt man die Anfänge der Faltenbildung. Die ersten Falten scheinen aber nicht wie später meridional, sondern circular zu verlaufen, da sie auf dem Meridionalschnitt quer getroffen sind. Man erkennt deren zwei bis drei.

Der Dickenunterschied zwischen Pars optica und coeca retinae ist nun viel grösser wie früher, wenn auch gegen das endgültige Verhalten noch stark rückständig. An der Grenze beider Abteilungen hat sich eine kleine faltenartige Abhebung der Netzhaut eingestellt, für deren Zustandekommen offenbar das sich hier anheftende Retziussche Bündel des Glaskörpers verantwortlich zu machen ist.

Das fibrilläre Gerüstwerk des Glaskörpers ist an den Silberpräparaten prachtvoll zu sehen; es ist noch feiner und dichter als am 7. Tage. Nur im Zonularezess zeigt es immer noch eine lockere und grobfaserige Beschaffenheit, besonders auf der unteren Seite des Augendurchschnittes.

Das vom Sehnervenkopf und vom Kamm ausgehende trichterförmige Fasersystem des Glaskörpers ist im dargestellten Schnitt nicht getroffen. An anderen Schnitten ist es noch immer zu erkennen, wenn auch schon etwas reduziert.

Das Retziussche Bündel verhält sich in den beiden Hälften des Schnittes wesentlich verschieden. Die Abbildung ist einem Frontalschnitt des Kopfes entnommen. Die Augen sind um diese Zeit beim Hühnchen noch fast ganz seitwärts gerichtet, wir haben also einen senkrechten, ungefähr in der Augenachse geführten Meridionalschnitt vor uns, an dem wir eine obere und untere Seite unterscheiden können. Das Bündel erscheint auf der unteren Seite stark rückständig gegenüber seinem Verhalten in der oberen Augenhälfte. Schon am 4. Tage haben wir einen ähnlichen Unterschied zwischen den beiden Hälften des Auges feststellen können.

Auf der unteren Seite zeigt das Bündel gegen den 7. Tag nur geringfügige Veränderungen. Sie bestehen im wesentlichen darin, dass der früher nur ganz wenig geöffnete Fächer des Bündels nun etwas weiter ausgebreitet ist. Die Fasern des Bündels divergieren von Anfang an. Ihre Anordnung ist sehr regelmässig; die äussersten Fasern schliessen sich in ihrem Verlaufe der inneren Fläche der Netzhaut an, von ihr durch eine schmale verdichtete homogene Belegschrift getrennt, nach innen lenkt der Gang der Fasern mehr und mehr einwärts um, die innersten schlagen schon die Richtung des Mittelpunktes des Glaskörpers ein. Alle Fasern laufen leicht bogenförmig, mit einwärts gekehrter Konkavität und unter ganz zarten welligen Krümmungen. Ein weiterer Unterschied gegen früher ist, dass nun die langen, bis zum Sehnervenkopf reichenden Fasern geschwunden sind: alle Fasern hören schon beträchtlich früher auf, die inneren früher als die äusseren. Immer noch sehen wir, wie am 7. Tage, die Fasern des Bündels nicht unmittelbar von der Limitans retinae entspringen, sondern aus einem schmalen Saum einer gelblich gefärbten verschwommenen homogenen Lage, die die Netzhaut an der betreffenden Stelle bedeckt. Sie erstreckt sich von der Ora terminalis aus längs des Ciliarkörpers fast bis zur Wurzel der Iris, aber auch eine kurze Strecke weit auf das Gebiet der Retina propria. Überall erscheint die Netzhaut von einer scharfen undurchbrochenen Limitans bedeckt.

Eine sehr wichtige Beobachtung können wir machen, wenn wir das auffallend lockere Gerüstwerk des Zonularezesses der unteren Seite betrachten. Wichtig ist diese Beobachtung, weil uns hier die ersten Spuren der Entwicklung der Zonulafasern entgegentreten.

Wir sehen nämlich, dass die Anordnung dieses Reticulums nicht mehr so durchaus regellos ist, wie am 7. Tage, indem darin schon die ersten Zeichen einer bestimmten Orientierung der Fasern zu erkennen sind. In dem Gerüstwerk heben sich nämlich einzelne stärkere und zusammenhängendere Züge hervor, und zwar alle in der Richtung der Verbindungslinie zwischen Ciliarkörper und Linse gelegen. Wir haben es aber nicht mit isolierten Fasern zu tun, sondern nur mit stärkeren Balken des Gerüsts, die durch schief und quer verlaufende Fibrillen immer noch in netzförmigem Zusammenhang miteinander stehen.



Die betreffenden Fasern reichen mit ihren Enden weder bis zur Linse, noch bis zum Glaskörper, ein Umstand, auf den ich besonderen Nachdruck legen möchte. Geht man ihnen in der Richtung des Ciliarkörpers nach, so sieht man, dass sie schon in einiger Entfernung davor aufhören; in der Nähe des Ciliarkörpers ist das Glaskörpernetz wieder ganz diffus. Ähnlich liegt die Sache an der Linse; hier ist noch hinzuzufügen, dass unmittelbar an dieser der Glaskörper eine besonders feine, dichte Beschaffenheit annimmt. Wir sehen also, dass die Differenzierung der Zonulafasern — denn um solche handelt es sich — mitten aus dem Glaskörper heraus erfolgt, unabhängig vom Ciliarkörper und der Linse. Die Zonulafasern wachsen also nicht etwa aus dem Ciliarepithel hervor, wie das von manchen Forschern angenommen wird, sondern bilden sich selbständig aus dem Fibrillenwerk des Glaskörpers heraus.

Betrachten wir nun die Verhältnisse in der oberen Hälfte des Auges. Hier hat sich alles von Grund aus umgestaltet. Statt des früheren schmalen Retziusschen Bündels sehen wir nun einen vollkommen geöffneten Fächer, eine Strahlensonne locker angeordneter, kräftiger Fasern von der Gegend der Ora terminalis und des Ciliarkörpers ausstrahlen. Der Fächer erscheint ganz einheitlich, alle seine Teile schliessen sich ohne Abgrenzung aneinander und es ist nur die Kenntnis der Antecedentien, die es gestattet, an ihm einen älteren Abschnitt, dem früheren Retziusschen Bündel entsprechend, und einen neuhinzugekommenen zu unterscheiden. Das Retziussche Bündel dürfte etwa in dem äusseren Drittel des ganzen Fächers vertreten sein, in der Gruppe jener Fasern, die zum Teil parallel mit der Netzhautoberfläche nach hinten ziehen, zum Teil etwas einwärts davon mehr nach den inneren Gebieten des Glaskörpers umlenken. An dem so abgegrenzten Retziusschen Fasersystem ist gegen früher unverkennbar eine Reduktion eingetreten. Sie spricht sich nicht nur in der loseren Beschaffenheit des Bündels aus, sondern vor allem auch darin, dass seine Fasern nun viel kürzer sind als vordem. Alle hören nun schon nach sehr kurzem Verlauf auf, indem sie sich im Netzwerk des Glaskörpers verlieren.

Die neuentstandenen zwei Drittel des Faserfächers möchte ich wieder in zwei Teile trennen, und zwar ist es hier nicht die Herkunft, sondern das weitere Schicksal der beiden Abteilungen, die ihre Unterscheidung ermöglicht. Der eine Teil steht nämlich zu



der Bildung der vorderen Verdichtungsmembran des Glaskörpers in Beziehung, der andere zu der der Zonula. Es ist hier also gleich darauf hinzuweisen, dass diese beiden Gebilde, Verdichtungshaut und Zonula, in den ersten Stadien sich ganz gleich entwickeln. Der erstere Abschnitt begreift die Fasern in sich, die unter mehr oder minder quерem Verlauf hinter die Linse hinziehen; einzelne dieser Fasern sind recht lang, sie überschreiten auch die Mittellinie. Die Fasern dieser Abteilung sind es, die in der weiteren Folge durch allmähliche Verstärkung und gegenseitige Verschmelzung die vordere Grenzmembran des Glaskörpers bilden. Der noch übrig bleibende Teil des Fächers ist der Zonulateil.

Betrachten wir diesen letzteren Teil etwas näher. Was auf der anderen Seite erst angedeutet war, tritt uns hier nun schon ausgesprochen entgegen: in dem fibrillären Glaskörpergewebe, das den Zonularezess immer noch ausfüllt, herrscht nun unverkennbar die vom Ciliarkörper zu den äquatorialen Teilen der Linse hinziehende Richtung vor. Immer noch handelt es sich aber nicht um isolierte Fasern, sondern um stärkere Züge des Reticulums, doch lassen sich die betreffenden Fasern nun schon auf längere Strecken verfolgen, teilweise unter spitzwinkligen Überkreuzungen. Im vordersten Teil des Rezesses, wo ihre Anordnung schon etwas dichter ist, scheinen die zonularen Züge schon bis zur Linsenkapsel zu reichen, weiter hinten ist dies noch nicht der Fall, indem unmittelbar an der Linse das Netz wieder diffus und zart wird, ebenso wie wir es auf der anderen Seite sahen. Nach der ciliaren Seite hin haben sich die zonularen Balken ebenfalls verlängert, sie würden die Limitans interna wohl auch erreichen, wäre hier nicht immer noch jene homogene Belegschicht vorhanden, die die Fasern von dem Epithel trennt. Ich bemerke, dass mir auf dem in der Abbildung wiedergegebenen Präparat dieser Zwischenraum infolge einer geringen Schrumpfung des Glaskörpers etwas erweitert zu sein scheint; in Wirklichkeit dürfte er wohl etwas schmaler sein. In der ganzen Ausdehnung der Retina coeca lässt sich an der Netzhaut die gleiche scharfe, nirgends unterbrochene Limitans nachweisen.

d) Hühnchen vom 14. Tage. (Fig. 5.)

Wegen der Grösse des Auges ist in der Fig. 5 nur der die Zonula und ihre Umgebung in sich begreifende Teil des Schnittes

bei derselben Vergrößerung wie die früheren Stadien dargestellt. Der Linsenwulst ist nun kräftig entwickelt; die Spalte, die ihn von den Linsenfasern trennt, und ebenso die geringfügige Abhebung der Linsenkapsel von der Oberfläche der Linse sind bestimmt Kunstprodukte. Am Ciliarkörper hat die Faltenbildung beträchtliche Fortschritte gemacht; der Schnitt scheint einem Tale zwischen zwei Ciliarfortsätzen zu entsprechen. Das Retziusche Bündel hat nun seine Rolle ausgespielt, es ist vollkommen geschwunden (in der Zeichnung ist der betreffende Teil des Schnittes nicht abgebildet); man findet im Glaskörper keine Fasern mehr, die von der Ora terminalis nach hinten ausstrahlen. Das Bündel ist also im Auge des Vogels eine vorübergehende embryonale Einrichtung, deren Bedeutung einstweilen nicht festzustellen ist. Vielleicht kann für die Beurteilung ihrer Bedeutung die Tatsache einen Anhaltspunkt abgeben, dass sich jene Fasern, woraus sich die vordere Glaskörperhaut und die Zonula bilden, an dieses Bündel anschliessen.

Um so stärker sind nun die Fasern entwickelt, die von der Ora terminalis zur hinteren Linsenfläche ziehen. Jetzt kommt ihre Bedeutung auch schon deutlich zum Vorschein. Sie stehen unverkennbar zur Bildung der vorderen Verdichtungsmembran des Glaskörpers in Beziehung. Sie sind gegen früher beträchtlich verdickt; am kräftigsten sind die vordersten Fasern, die schon an das Zonulagebiet grenzen. Durch diese dicken Fasern wird nun schon eine scharfe Trennung des Glaskörpergebietes vom Zonulagebiet bewirkt; diese Abgrenzung ist der wesentlichste Fortschritt, den wir auf diesem Stadium feststellen können. Am 10. Tage war von dieser Abgrenzung noch nichts zu sehen. Im Zonulagebiet sind die Fortschritte gegen den 10. Tag nicht sehr beträchtlich. Immer noch ist hier Glaskörper vorhanden, immer noch sind die vom Ciliarkörper zur Linse hinziehenden Zonulafasern nicht selbständige Bildungen, sondern nur Teile eines Gerüstwerkes. Verfolgt man sie nach ihren beiden Enden hin, so sieht man folgendes. Die Linsenkapsel erreichen sie nun fast alle, um sich unter Aufsplitterungen an sie anzusetzen. Bezüglich dieser Aufsplitterungen ist darauf hinzuweisen, dass sich hier in den früheren Stadien ein besonders dichter, feinfaseriger Teil des Glaskörpers befand, dessen Gegenwart hier vielleicht mit der büschelförmigen lenticulären Endigung der Zonulafasern in

Beziehung zu bringen ist. An dem anderen Ende findet man, dass die Fasern an einer Stelle nun schon mit der Limitans ciliaris unmittelbar verschmolzen sind; es ist dies das Gebiet der Processus ciliares. Weiter nach hinten, im Gebiete des Orbiculus ist dies wohl stellenweise, aber nicht durchgehends der Fall. In den Mittelgebieten zwischen Ciliarfortsätzen und Ora terminalis ist immer noch jene homogene Belegschicht des Ciliarepithels zu sehen, wodurch die Zonulafasern an ihrem unmittelbaren Herantreten an das Epithel gehindert werden; nach der Ora terminalis hin fehlt diese Substanz bereits und hier ist die Verschmelzung der Zonulafasern mit der Limitans ciliaris schon eingeleitet.

c) Hühnchen vom 16. Tage. (Fig. 6.)

Alle Teile des bei derselben Vergrößerung gezeichneten Auges scheinen gegen das letztbeschriebene Stadium vergrößert. Der Schnitt geht gerade durch die Anheftungsstelle eines Ciliarfortsatzes an der Linse. Nicht leicht sind die pigmentierten Epithelvorsprünge an der hinteren Irisfläche zu erklären. An der Ora terminalis springt die Netzhaut faltenartig hervor, eine Folge der Reagenzienwirkung. Die hintere Abgrenzung des Zonularaumes ist nun noch schärfer geworden, vermöge der Verdickung und dichter Anordnung der vordersten Grenzfasern. Wahrscheinlich haben wir es hier gar nicht mehr mit Fasern zu tun, sondern mit Durchschnitten feiner Membranen, die durch die flächenhafte Verschmelzung von Glaskörperfibrillen entstanden sind. Auch die Dickenzunahme der Fasern ist als Ergebnis einer Verschmelzung zu erklären. Die Zahl der stärkeren Fasern beträgt vier bis fünf; sie treten schon, besonders in ihren inneren, linsenwärts gelegenen Teilen in spitzwinklige, geflechtartige Anastomose miteinander. Nach hinten, gegen den eigentlichen Glaskörper hin, ist das System dieser Fasern noch nicht so scharf wie nach vorne abgesetzt.

Wenn wir nun unsere Aufmerksamkeit dem Zonulagebiet zuwenden, so gewahren wir einen grossen, prinzipiellen Fortschritt. Die Zonulafibrillen treten uns nun schon als isolierte Fasern entgegen, indem die zwischen ihnen gelegenen Glaskörperfibrillen fast vollkommen geschwunden sind. Auch sind die Zonulafasern gegen früher etwas stärker geworden.

Die jungen Zonulafasern erreichen nun alle die Linsenkapsel, während am Ciliarkörper dies noch nicht durchgehends der Fall

ist. Ein grosser Teil der Fasern ist hier immer noch durch die bewusste homogene Belegschicht vom Epithel getrennt. Mit stärkeren Vergrösserungen erkennt man aber, dass viele Fasern diese Schichte bereits durchsetzen, um sich mit der Limitans ciliaris zu verbinden.

f) Hühnchen vom 21. Tage.

Die Zonula kann nun als vollkommen entwickelt bezeichnet werden. Schon am 16. Tage war ja dies halb und halb der Fall; sie unterschied sich von dem fertigen Verhalten nur dadurch, dass sich ihre Fasern noch nicht alle unmittelbar mit der Limitans ciliaris verbanden, sondern zum Teil noch in der das Ciliarepithel bedeckenden Belegschicht zu endigen schienen. Diese Schichte ist nun schon vollkommen geschwunden, und damit im Zusammenhange haben nun alle Zonulafasern den Anschluss an die Limitans des Ciliarkörpers gefunden.

Dagegen kann die Verdichtungshaut des Glaskörpers immer noch nicht als vollkommen fertig bezeichnet werden. Denn immer noch ist ihre Zusammensetzung aus geflechtartig verbundenen groben Fibrillen oder richtiger Durchschnitten von Membranen zu sehen. Besonders ist dies in ihrer peripheren Hälfte der Fall, während in ihrem hinter dem Linsenäquator und den Ciliarfortsätzen gelegenen Teil der Verschmelzungsprozess schon grössere Fortschritte gemacht hat; von einer einheitlichen, nach beiden Seiten scharf begrenzten Membran kann aber auch hier noch nicht die Rede sein. Die letzten Vorgänge der Ausgestaltung der vorderen Verdichtungshaut des Glaskörpers gehören also der Zeit nach dem Ausschlüpfen des Hühnchens aus dem Ei an, einer Periode, auf die sich meine Untersuchungen nicht mehr erstrecken. Es ist aber nicht schwer, sich aus den bisher verfolgten Vorgängen auch die letzten Stadien zu vergegenwärtigen. Sie bestehen unzweifelhaft darin, dass sich die schon beim Ausschlüpfen teilweise netzförmig verbundenen Membranellen nun vollkommen zusammenschliessen und unter scharfer Abgrenzung nach beiden Seiten hin zur Grenzmembran werden. Der Zusammenschluss der Membranellen unterbleibt in den seitlichsten Teilen der Verdichtungshaut, woraus sich dann die Auflösung dieser Membran in feinere Häutchen in der Gegend der Ora terminalis beim entwickelten Huhn erklären lässt.

### **Zusammenfassung der Befunde.**

Aus den dargelegten Beobachtungen geht bezüglich der Herkunft und Bedeutung der Zonulafasern eine Auffassung hervor, die mit der modernen Strömung in der Beurteilung dieser Fasern im Widerspruch steht und sich mehr an ältere, schon vor Jahrzehnten und seitdem auch mehrfach ausgesprochene Ansichten anschliesst. Die Zonulafasern entstehen nach meinen Befunden keineswegs in der Weise, wie es neuerdings vielfach behauptet wird, dass sie aus dem Ciliarepithel, sei es als direkte Fortsätze der Zellen, sei es als deren exoplasmatische oder mehr sekretartige Produkte hervorstüben, um an die Linse heranzutreten und sich mit ihrer Kapsel zu verbinden, sondern sie bilden sich ohne jede Beteiligung der Retina ciliaris aus dem Glaskörper heraus, aus einer Differenzierung seines Fasergerüsts, aus einer Verstärkung und bestimmten Gruppierung von Glaskörperfibrillen.

„Zonula und Glaskörper gehören genetisch zusammen“ — diesen Satz habe auch ich als richtig befunden, aber nicht in dem Sinne, wie er aufgestellt worden ist, dass nämlich beide aus derselben Grundlage, nämlich der Netzhaut, aber unabhängig voneinander, sozusagen als Geschwister, hervorgehen, sondern in der Bedeutung, dass der Glaskörper die Matrix abgibt, woraus sich die Zonulafasern herausbilden.

Dem Auftreten der Zonulafasern selbst geht die Entstehung des Zonularaumes voraus. Dieser Raum entsteht auf einer bestimmten Stufe der Entwicklung als ein sekundärer Rezess des grossen Glaskörperaumes, im Zusammenhang mit dem Hervorstüben der Pars coeca retinae aus dem Rande des Augenbechers. Sowie diese Bucht entsteht, füllt sie sich auch schon mit typischem reticulären Glaskörper, indem Hand in Hand mit ihrer Bildung vom Hauptteil des Glaskörpers her die Fibrillen in den sich neu anlegenden Raum hineinwuchern. Während dieses Vorganges und auch später verhält sich das Ciliarepithel vollkommen passiv, was sich unter anderem in der Gegenwart einer undurchbrochenen Limitans ciliaris an ihr kund gibt.

Auf einer zweiten Stufe differenzieren sich in dem besonders lockeren, vollkommen ungeordneten Fasernetz des zonularen Glaskörpers einzelne stärkere Züge, die durch ihre Verlaufsrichtung und ihre Anordnung von ihrem ersten Auftreten an auf die



späteren Zonulafasern hinweisen. Besonders betont zu werden verdient, dass ihre Differenzierung nicht im Anschluss an das Ciliarepithel, sondern aus der Mitte des zonularen Glaskörpers heraus erfolgt. Erst nachträglich verlängern sie sich an ihren Enden so weit, dass sie zunächst an die Linse und später auch an den Ciliarkörper den Anschluss gewinnen.

Der Raum, worin sich später die Zonulafasern befinden, ist also zunächst von Glaskörpergewebe erfüllt, und die Zonulafasern sind in ihren ersten Stadien nichts anderes als stärker hervortretende Balken dieses Fasernetzes.

Die weiteren Vorgänge lassen sich folgendermassen zusammenfassen. Zunächst grenzt sich der Glaskörper gegen den Zonularaum durch die Bildung der vorderen Verdichtungshaut ab. Die Entstehung dieser leitet sich schon sehr frühzeitig, schon am 7. Tage ein, indem ihrem Verlauf entsprechend stärkere Glaskörperfasern zwischen Ora terminalis und hinterer Linsenfläche auftreten. Diese vereinigen sich zunächst zu einigen flächenhaft angeordneten Membranen, die dann kurze Zeit vor dem Auschlüpfen des Hühnchens aus dem Ei miteinander zu verschmelzen beginnen. Den Abschluss findet aber dieser Vorgang erst in den ersten Zeiten des postembryonalen Lebens.

In dem nun nach hinten abgegrenzten Zonularaum tritt etwa am 16. Tage eine wesentliche Veränderung ein. Die zwischen den Zonulabalken befindlichen Fäserchen des Glaskörpernetzes unterliegen einer Resorption, während die Zonulabalken selbst erhalten bleiben und sich nun als selbständige Zonulafasern darstellen.

Sie haben sich mittlerweile mit der Linsenkapsel verbunden, während die Verbindung mit der Limitans ciliaris um diese Zeit noch keine vollkommene ist. Man findet auf dieser Entwicklungsstufe immer noch wie früher eine schmale, saumförmige, homogene, verschwommene, an den Silberpräparaten gelblich gefärbte Belegschicht auf dem Ciliarepithel, durch die die Faserenden zum grossen Teil von dem Epithel getrennt werden. Wir haben es hier entweder mit einer Verdichtung der zwischen den Fibrillen befindlichen Grundsubstanz des Glaskörpers oder mit einem Ausscheidungsprodukt des Ciliarepithels zu tun. Die Schichte dürfte die Bestimmung haben, die Verschmelzung der äusseren Enden der Zonulafasern mit der Limitans ciliaris zu befördern und zu einer



besonders festen zu gestalten. Wie sie das tut, ist freilich einstweilen nicht festzustellen. Erst mit ihrem Schwunde — gegen das Ende der Brutzeit — sehen wir diese Verschmelzung an allen Zonulafasern zum Abschluss gebracht, womit dann auch die Entwicklung des Zonulaapparates ihr Ende findet.

### **Geschichtliches und Kritisches.**

Die Entstehung der Zonula aus dem Glaskörper ist eine alte Erkenntnis, und so kann die mitgeteilte Untersuchung kein anderes Verdienst für sich in Anspruch nehmen, als dasjenige, für eine schon vor langer Zeit aufgestellte, aber nicht genügend begründete Anschauung auf Grund einer neuen histologischen Methode und auf Grund zusammenhängender Beobachtung exakte Beweise erbracht zu haben.

Statt einer erschöpfenden historischen Zusammenstellung möchte ich mich auf folgendes Zitat aus dem Werke von Retzius beschränken: „Es ist von mehreren Forschern (Lieberkühn, Angelucci, Loewe, Schwalbe, Haensell u. a.), welche die Entwicklung des Auges und vor allem des Glaskörpers studiert haben, schon vor langer Zeit hervorgehoben worden, dass die Zonula in ihrem Ursprung aus dem vorderen Glaskörpergewebe entsteht.“ Diese Liste möchte ich noch durch die Namen von Kölliker (1868), Iwanoff (1873), Salzmann (1900), de Waele (1902) und vor allem durch den von Retzius selbst (1894) ergänzen.

Letzterer Forscher widmet in seiner wichtigen Abhandlung vom Jahre 1894 der Frage nach der Entstehung der Zonulafasern allerdings nur einige Zeilen, nach Untersuchungen an Kaninchenembryonen, doch ist in jener knappen Darstellung eigentlich schon alles wesentliche enthalten. Der Glaskörper erstreckt sich anfangs auch in das Gebiet der späteren Zonula hinein. Dann tritt hier ein System von feinen Fasern hervor, entsprechend dem Verlauf der späteren Zonulafasern. Allmählich grenzt sich der eigentliche Glaskörper durch eine Membran vom Zonulagebiet ab. „Das noch zurückgebliebene Glaskörpergewebe wird nebst den Blutgefäßen resorbiert und nur die genannten Fasern bleiben.“

Die neuere Literatur weist zwei von dieser Darstellung abweichende Auffassungen auf.

Nach der einen, die meines Wissens ausser ihrem Urheber, Nussbaum (12), keinen Anhänger gefunden hat, sollen sich im Zonulagebiet zur Zeit, da sich die Fasern zu entwickeln beginnen, gewisse freistehende Bindegewebszellen finden, aus denen diese Fasern auswachsen. „Ich habe bei 13 Tage alten Kaninchen die Zonulafasern als zu echten Bindegewebszellen gehörig erkennen können“ — sagt Nussbaum. Beim Huhn lässt sich jedenfalls nichts derartiges beobachten. Das Zonulagebiet entbehrt bei den Embryonen vollkommen der von Nussbaum beim Kaninchen beobachteten Zellen und somit kann hier schon aus diesem Grunde ein derartiger Entwicklungsmodus der Zonulafasern nicht in Betracht kommen.

Nach der anderen, viel verbreiteteren Anschauung sind die Zonulafasern Fortsätze oder sekretartige Produkte der Epithelzellen der Pars ciliaris retinae und wachsen als solche aus dem Epithel hervor, unabhängig vom Glaskörper.

Als histogenetischen Vorgang, d. h. durch Vergleichung verschiedener Stadien, hat dieses Hervorwachsen noch niemand verfolgt; immer nur handelt es sich um theoretische Ableitungen aus den Verhältnissen des Zonulaursprunges im Ciliarkörper erwachsener Tiere und besonders des erwachsenen Menschen. Im besonderen beruht die Angabe immer auf der Beobachtung, dass die Fasern nicht nur bis zur Limitans ciliaris verfolgt werden können, sondern mit den darunter befindlichen Epithelzellen in mehr oder weniger innige Beziehung treten.

Der erste, der mit einer derartigen Angabe hervortrat, ist Schön (1895). Nach ihm sind die Zonulafasern protoplasmatische Fortsätze der oberflächlichen Epithelzellen der Pars ciliare retinae. „Jede Zelle sendet einen Fortsatz aus. Eine Anzahl davon verschmelzen zu je einer Faser.“

Agababow (1897) vermag die Zonulafasern ebenfalls über die Glashaut hinaus in das Epithel zu verfolgen, doch sieht er sie nicht als unmittelbare Fortsetzungen der Zellen, sondern als intercellulär verlaufende Fibrillen.

Terriens (1898) Beobachtungen ergeben, dass die Zonulafasern durch die ganze Dicke des zweischichtigen Ciliarepithels intercellulär hindurchdringen, um sich mit der darunter befindlichen Glashaut zu vereinigen. Er fasst sie als Analoga der „Müllerschen Stützfasern“ der Netzhaut auf, als Stützfasern,

die über die Netzhaut hinausgewachsen sind. Letztere Angabe muss den Verdacht wachrufen, dass Terrien zur Zeit, als er seine Abhandlung schrieb, über den feineren Bau der Netzhaut nicht ganz au fait war. „Stützfasern“, wie sie noch in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts angenommen wurden, gibt es ja in der Netzhaut gar nicht, sondern nur Stützzellen, mit denen die kernlosen Zonulafibrillen doch nicht verglichen werden können.

Metzner (1903) kann die Fasern noch weiter verfolgen als Terrien, indem er sie durch das Ciliarepithel und auch das darunter gelegene Bindegewebe hindurch bis zwischen die glatten Muskelfasern des Akkommodationsmuskels gelangen lässt.

Nach Wolfrum (6, 1908) dringen die Zonulafasern nicht so tief ein: sie endigen schon an der Grenze zwischen oberflächlicher und tiefer Zellschichte, indem sie sich mit der hier befindlichen Kittleiste verbinden. Das bemerkenswerteste Ergebnis der Untersuchungen Wolfrums ist, dass die Fasern nicht intercellulär verlaufen, wie es alle seine Vorgänger angegeben hatten, sondern innerhalb des Protoplasmas der pigmentlosen oberflächlichen Epithelzellen ihre Lage haben.

Mavas endlich (1908 und 1910), der letzte Autor auf unserem Gebiet, kann den Fasern ebenfalls nur bis zur Grenzlinie zwischen den beiden Epithelzellenschichten nachgehen, beschreibt und zeichnet sie aber wieder als intercelluläre Bildungen. Er fasst sie als exoplasmatische Formationen der inneren Zellschicht auf. „La zonule de Zinn n'est qu'une dépendance de la rétine ciliaire.“ „En réalité, la zonule de Zinn est un système de fibrilles, élaborées à la périphérie des territoires cellulaires de la couche des cellules claires, ce sont des productions exoplastiques de ces cellules.“ (5, S. 15.)

Diesen Angaben stehen bestimmte Äusserungen anderer Forscher, teilweise auch aus neuerer Zeit, gegenüber, nach denen die Zonulafasern nur bis zur Limitans ciliaris interna gehen, dass sie in der Verschmelzung mit ihr ihr Ende finden. In diesem Sinne haben sich z. B. Czermak (1887), Topolanski (1891), Salzmann (1900) und v. Ebner (1902) ausgesprochen.

Wollte ich mich streng an meine eigenen Befunde halten, so müsste ich mich diesen letzteren Forschern anschliessen. Ich habe nämlich die Zonulafasern niemals, weder beim Vogel, noch

bei Säugetieren und dem Menschen über die Limitans ciliaris hinaus in die Tiefe des Epithels verfolgen können. Es liegt mir aber fern, auf diesen negativen Befund Gewicht legen zu wollen, da ich nicht alle Methoden versucht habe, mit denen man fibrilläre Differenzierungen in einem Epithel zum Vorschein bringen kann. So habe ich z. B. die Heldsche Gliaprotoplasmamethode, der sich Wolfrum bediente, nicht angewendet, und so kann ich mich auch nicht für berechtigt halten, Zweifel an der Richtigkeit der Angaben der obengenannten Forscher und insbesondere an denjenigen Wolfrums, die mir mit Rücksicht auf die von ihm benützte spezielle Technik am zuverlässigsten scheinen, auszusprechen.

Anders liegt aber die Sache in bezug auf die Auffassung der fraglichen intraepithelialen Fasern. Hier darf eine Kritik wohl schon zu Worte kommen, auch wenn sie sich nicht auf eigene Beobachtungen stützt.

Alle die genannten Forscher fassen die von ihnen beobachteten intraepithelialen Fasern unbedenklich als unmittelbare Fortsetzungen der Zonulafasern, als ihre in das Epithel hineingesteckten Wurzelteile auf. Ist diese Auffassung richtig? Jedenfalls ist sie nicht die einzig mögliche Auslegung der Befunde, auch eine andere Auffassung ist möglich, und mir scheint gerade diese die zutreffende zu sein. Darnach hören die Zonulafasern schon an der Limitans ciliaris auf und die intra- oder intercellulären Fasern des Epithels sind nicht ihre eigentlichen Fortsetzungen, sondern etwas anderes, nämlich fibrilläre Differenzierungen des Protoplasmas der Epithelzellen, die sich im Anschluss an die Zonulafasern gebildet haben. Es ist hier auf die Analogie mit den Flimmerzellen hinzuweisen. Niemand wird es einfallen, die sogenannten Wimperwurzeln dieser Zellen, wie sie besonders im Darmepithel von Anodonta so schön entwickelt sind, als die eigentlichen Wurzelstücke der Flimmerhaare aufzufassen, vielmehr lässt man allgemein die Flimmerhaare erst an den Basalkörpern beginnen und erblickt in den Wimperwurzeln intracelluläre Differenzierungen, gleich den Muskel- und Nervenfibrillen. In ähnlicher Weise möchte ich auch die Fibrillen im Ciliarepithel beurteilt wissen; auch sie sind meiner Ansicht nach nicht mehr Zonulafasern, sondern Zellstrukturen der Epithelzellen. Sollte wirklich auch jede Fibrille in der Fortsetzung je einer Zonulafaser

liegen, wie dies behauptet wird, so spricht dies nicht gegen diese Auffassung; auch bei den Flimmerzellen sehen wir ähnliches. Sie bilden sich wahrscheinlich erst nach der Geburt, wenn das Spiel der Akkommodation beginnt, infolge funktioneller Reize aus dem Protoplasma heraus, gleichsam als materialisierte Zugstrajektorien. Für die Entstehung und Herkunft der Zonula kann man aus diesen Fibrillen keine Schlüsse ableiten. Ich möchte noch erwähnen, dass auch ihr färberisches Verhalten gegen ihre Auffassung als unmittelbare Fortsetzungen der Zonulafasern spricht; wären sie solche, so müssten sie auch aus gleicher Substanz bestehen, wie diese und daher auch mit allen Färbungen, mit denen sich die Zonulafasern darstellen lassen, sichtbar gemacht werden können. Das ist nun aber nicht der Fall; ich kann auf Grund eigener Erfahrungen bestimmt behaupten, dass man sie auch an Präparaten, wo die Zonulafibrillen stark gefärbt sind, nicht sieht. Um sie zum Vorschein zu bringen, muss man sich schon spezieller Methoden bedienen. Nach alledem scheint es mir, dass man diese fibrillären Strukturen des Epithels bisher nicht richtig beurteilt hat: mit der Erkenntnis ihrer wahren Natur werden natürlich auch die bisher aus ihrer Gegenwart abgeleiteten Schlüsse hinfällig.

### Literaturverzeichnis.

1. Franz, V.: Das Vogelauge. Zool. Jahrb., Abt. f. Anat. u. Ontogenie der Tiere, Bd. 28, 1909, S. 73.
2. Retzius, G.: Über den Bau des Glaskörpers und der Zonula Zinnii in dem Auge des Menschen und einiger Tiere. Biologische Untersuchungen, Neue Folge, VI, 1894, S. 67.
3. Salzmann, M.: Die Zonula ciliaris und ihr Verhältnis zur Umgebung. Wien 1900.
4. v. Spee: Über den Bau der Zonulafasern und ihre Anordnung im menschlichen Auge. Verh. d. Anat. Gesellsch., XVI. Versammlung, Halle 1902, S. 236.
5. Mawas, J.: Recherches sur l'Anatomie et la Physiologie de la Région ciliaire de la Rétine. Lyon 1910.
6. Wolfrum, M.: Über Ursprung und Ansatz der Zonulafasern im menschlichen Auge. Gräfes Arch. f. Ophthalm., Bd. LXIX, 1908, S. 148.
7. Berger, E.: Anatomie normale et pathologique de l'oeil. Paris, Masson, 1893.

8. Rabl, C.: Zur Frage nach der Entwicklung des Glaskörpers. Anat. Anz., Bd. XII, 1903, S. 574.
9. Kessler, L.: Zur Entwicklung des Auges der Wirbeltiere. Leipzig 1877.
10. Knappe, E. V.: Über die Entwicklung der Hornhaut des Hühnchens. Anat. Anz., Bd. 34, 1909, S. 417.
11. v. Lenhossék, M.: Die Entwicklung des Glaskörpers. Leipzig 1903.
12. Nussbaum, M.: Entwicklungsgeschichte des menschlichen Auges Gräfe-Sämisch, Handb. der gesamten Augenheilk., 2. Auflage, Bd. 2, 1904, S. 41.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel XII.

- Fig. 1. Meridionalschnitt durch das Auge des Huhnes. Schwache Vergrößerung; ein Teil der Einzelheiten ist nach etwas stärkeren Vergrößerungen eingezeichnet.
- Fig. 2. Auge des viertägigen Hühnchens, nach Cajal behandelt. Senkrechter Durchschnitt. Leitz, Obj. 4, Ok. 1. Tubuslänge 160. Mit dem Zeisschen Zeichenapparat gezeichnet, bei Projektion des Bildes auf die Ebene des Arbeitstisches.
- Fig. 3. Auge des siebtägigen Hühnchens. Silberpräparat, Leitz, Obj. 2, Ok. 1, Zeichenapparat.
- Fig. 4. Auge des zehntägigen Hühnchens. Silberpräparat, Leitz, Obj. 2, Ok. 1, Zeichenapparat.
- Fig. 5. Aus dem Auge des 14tägigen Hühnchens. Silberpräparat, Leitz, Obj. 2, Ok. 3, Zeichenapparat.
- Fig. 6. Aus dem Auge des 16tägigen Hühnchens. Silberpräparat, Leitz, Obj. 2, Ok. 3, Zeichenapparat.



Roma, 1910, Reale Accademia dei Lincei.

## **Beiträge zur Biologie der Zelle (Mitochondrien, Chromidien, Golgisches Binnennetz in den Samenzellen).**

Von

Dr. A. Perroncito, Pavia.

Selbstreferat seiner Abhandlung:

„Contributo allo studio della biologia cellulare.“ (Mitochondri, Cromidii e Apparato reticolare interno nelle cellule spermatiche.)

Hierzu 6 Textfiguren.

In den letzten Jahren sind von verschiedenen Autoren Gebilde innerhalb des Zellprotoplasmas beschrieben worden, deren Bedeutung und Beziehungen noch nicht völlig geklärt sind, nämlich: 1. Die Nebenerkerne. Sie sind namentlich von La Valette St. George und von Prenant in den Spermatozoen niederer Tiere beschrieben worden und sind als unvollkommene Darstellungen des Golgischen Binnennetzes und des Mitochondriums zu betrachten. Einzelne Figuren von Prenant sind schon von relativ grosser Feinheit. 2. Das Golgische Binnennetz, von Golgi (1898) in den Nervenzellen entdeckt und von verschiedenen Forschern in sehr vielen normalen und pathologischen Zellen nachgewiesen. Wir sind, wie in dieser Arbeit des Näheren gezeigt wird, berechtigt, das Binnennetz als einen wesentlichen Bestandteil der Zelle zu betrachten. 3. Die Mitochondrien, von Benda im gleichen Jahre gefunden und von vielen anderen studiert, namentlich von Meves, der auf diesem Gebiet neue Tatsachen von grösstem wissenschaftlichen Interesse entdeckte. Wir werden aber sehen, dass nicht alles, was Mitochondrium heisst, mit Recht dafür gehalten werden darf: unter diesen Begriff fallen eine ganze Anzahl von Gebilden (Chondriomiten, Chondriocenten, Chondriosomen usw.). 4. Die Trophospongien (Holmgren, 1899).

Sie sind in zahlreichen Elementen gefunden und als ein Netz von intracellulären, mit der Umgebung kommunizierenden Kanälchen beschrieben worden. Man hielt sie für identisch mit dem

Golgischen Binnennetz. 5. Die Pseudochromosomen und die Zentralkapseln (Heidenhain, 1900), sowie die Zentroformien (Ballowitz) hängen nach Ansicht dieser Autoren mit den Zentrosphären zusammen. Endlich 6. die Chromidien (Hertwig, 1899), chromatische Gebilde, die vom Kern abstammen und in einigen Protozoen, später von Goldschmidt u. a. in verschiedenen Zellen gefunden worden sind.

Heute geht das Bestreben dahin, alle diese Gebilde in eine einzige Kategorie zusammenzufassen und viele angesehene Forscher haben sich in diesem Sinne ausgesprochen. Heidenhain, Meves, Goldschmidt, Arnold u. a. wollen die Mitochondrien, Chromidien, Blephasoplasten, Pseudochromosomen und das Gorgische Binnennetz miteinander in Beziehung setzen und betrachten sie nur als verschiedene Erscheinungsformen einer einheitlichen Formation. Holmgren und Ramón y Cajal erklären ohne weiteres das Binnennetz und die Trophospongien als identisch und betrachten beide als ein Netzwerk von Kanälchen. Einige Forscher (Meves, Heidenhain, Arnold) identifizieren diese Gebilde mit den Protoplasmastrukturen (Flemmings Filarmasse, Altmanns Bioblasten etc.).

Gegen diese Anschauung erhob sich zunächst die gewichtige Stimme von Retzius, der in seinen meisterhaften Untersuchungen über die Samenfäden erklärt, es sei durchaus übereilt, jede Art von Granulabildung in den verschiedensten Zellen als Mitochondrien anzusprechen und diese Bezeichnung nur für einen Teil der unter diesem Namen beschriebenen Gebilde gelten lässt. Die Gleichsetzung des Gorgischen Binnennetzes mit den Holmgrenschen Trophospongien hatte Kopsch in seinen interessanten Studien über die Ganglienzellen strikte abgelehnt und neuerdings konnte Golgi in einer eingehenden vergleichenden Untersuchung unter Berücksichtigung aller Charaktere der beiden Formationen ihre Wesensverschiedenheit nachweisen.

Wenn wir von der anatomischen zur physiologischen und morphologischen Betrachtung übergehen, d. h. die Biologie und Bedeutung dieser Gebilde erforschen wollen, so müssen wir zugeben, dass wir hier völlig am Ende unseres Wissens angelangt sind.

Ich stellte mir nun zunächst die Aufgabe, zu erforschen, ob das Gorgische Netz sich in den Spermazellen findet und

konnte es in allen Elementen dieser Art, in den Sertolischen Zellen und in den Stützzellen des Hodens aller von mir untersuchten Säugetiere nachweisen. Auch gelang es mir, das Verhalten des Binnennetzes bei der Umwandlung der Spermatiden in Samenfäden zu verfolgen. Der Kürze halber gehe ich auf die in der Arbeit ausführlich dargelegten Tatsachen nicht ein und beschränke mich auf die Konstatierung, dass beim Arbeiten am genannten Material viele Bilder mir anfangs unklar blieben und mir erst klar wurden, als ich meine Studien auf grössere Zellen und auf niedere Tiere ausdehnte. Erst an den Spermazellen von *Paludina vivipara* fand ich die Lösung der Hauptfrage und den Weg zur Aufklärung dessen, was mir in den an anderem Material gewonnenen Bildern unverständlich geblieben war.

An der oligopyrenen Reihe von *Paludina vivipara* konnte ich die Mitochondrien und das Binnennetz ohne Unterbrechung während verschiedener Phasen des Zellebens und während zweier Teilungen beobachten. Ich bemerkte hierbei, dass bei der Zellteilung das Binnennetz eine Reihe von Veränderungen durchmacht, die mit der Karyokinese grosse Ähnlichkeit haben, weshalb ich das neue Phänomen Diktokinesis nannte. Auch die Mitochondrien zeigen bei der Zellteilung ein charakteristisches Verhalten. Hier in aller Kürze meine Beobachtungen:

#### 1. Wachsende Spermiocten.

Das Binnennetz, ursprünglich relativ einfach, nimmt an Grösse zu und wird verwickelter; es befindet sich in Kontakt mit dem Kern und auf der Mitte desselben, wo die Protoplasma-menge am grössten ist. Die Mitochondrien umgeben das Binnennetz und nehmen auf derselben Seite des Kerns den noch übrigen Teil des Protoplasmas ein. Ein scheiben- oder mützenförmiges Körperchen (wahrscheinlich das Centrosoma) findet sich auf der anderen Seite des Kerns, unmittelbar an der Kernmembran.

#### 2. Spermiocten erster Ordnung, voll entwickelt.

Das zierliche, überaus vielverzweigte Golgische Netz liegt dem Kern unmittelbar an. Nun entwickeln sich in ihm eine Reihe charakteristischer biologischer Erscheinungen, die bisher völlig unbekannt waren. Sie sind die Vorläufer der Zellteilung und haben mich speziell zu dem Vorschlag der zusammenfassenden

Benennung Diktokinesis veranlasst. Ihre Ähnlichkeit mit der Kernmitose ist auffallend. Vor der Kernteilung lassen sich folgende Phasen unterscheiden:

- a) Die Fäden des Binnennetzes zerfallen in gekrümmte Stäbchen.
- b) Diese Stäbchen (ich nenne sie Diktosomen) ordnen sich zu einer dem Monaster sehr ähnlichen Figur, für die ich wegen ihrer Lage oberhalb des Kerns den Namen „Corona“ vorschlage.
- c) Die Stäbchen verteilen sich über das ganze Zellprotoplasma. Sehr häufig gruppieren sie sich in zwei getrennte Massen, einige verwandeln sich schon jetzt in Ringe und weiterhin in Scheiben.

Die Mitochondrien verteilen sich über das ganze Protoplasma; hat sich die Corona gebildet, so ordnen sie sich in diesem Teil der Zelle zwischen den Diktosomen radiär an, wobei ihr Mittelpunkt mit dem der Corona zusammenfällt. Sie erscheinen in ihrer charakteristischen Gestalt als fadenförmig angeordnete Körnchen und als Stäbchen mit verdickten Enden (diese Stäbchen sind viel dünner als die aus dem Zerfall des Golgi-Netzes hervorgegangenen).

Das Centrosoma beschreibt einen Halbkreis und wandert an den entgegengesetzten Zellpol und teilt sich. Jeder der beiden Teile rückt an ein Ende der Zelle.

### 3. Karyokinese des Spermiocyten erster Ordnung.

Die über die ganze Zelle verteilten Diktosomen gruppieren sich um die beiden Polkörperchen. Die Mitochondrien bleiben über das ganze Protoplasma verstreut und gelangen teils in die eine, teils in die andere der beiden Tochterzellen.

### 4. Spermiocyt zweiter Ordnung.

Die Mitochondrien sind im Zellplasma verteilt. Kern und Binnennetz bilden sich wieder in unvollständiger Weise und lösen sich sogleich wieder in Chromosomen resp. Diktosomen auf.

### 5. Teilung des Spermiocyten zweiter Ordnung.

Die in der Zelle verteilten Diktosomen und Mitochondrien wandern in die beiden Tochterzellen, analog dem oben beschriebenen Vorgang.

### 6. Spermiden.

Die verstreuten Diktyosomen sammeln sich um den Kern und bilden allmählich wieder ein Binnennetz. Die Mitochondrien oder wenigstens die Abkömmlinge der von mir bisher so bezeichneten Elemente sammeln sich an einem Pol des Spermiden in einem kreis-, sternförmig oder polygonal begrenzten Raum; sie entsprechen den Mitochondrien von Meves. An der äussersten Peripherie der Zelle erscheint eine zusammenhängende Schicht relativ grober Körnchen, die im frischen Präparat und mit allen Methoden sichtbar, mit Eisenhämatoxylin und einigen Kernfarbstoffen (Fuchsin) färbbar sind; sie entsprechen den Mitochondrien von Benda.

### 7. Umwandlung der Spermiden in die Spermien.

Manchmal bleibt das Binnennetz erhalten, bis das Spermium nahezu vollständig gebildet ist und nimmt den Teil des Protoplasmas ein, der die bekannte Ausbuchtung bildet, entsprechend der Ursprungsstelle des Zilienbündels; häufiger, bald schon sehr früh, bald später, zerfällt das Binnennetz in gekrümmte Stäbchen, Ringe, Scheiben, wie dies bei den grossen Spermioocyten beschrieben worden ist. Die Mevesschen Mitochondrien verteilen sich über ein Bündel von aus Granulis bestehenden Fäden, welches sich zwischen dem Kern und der aus dem Centrosoma hervorgegangenen Geissel ausspannt und die Achse des Spermiden, später des Samenfadenskörpers bildet. Die Bendaschen Mitochondrien verteilen sich an der äussersten Peripherie des Körpers und bilden den sogenannten Mitochondrien-Mantel.

### 8. Spermium.

Die aus der Auflösung des Binnennetzes hervorgegangenen Teilchen befinden sich in nicht mehr nachweisbarer Form zwischen der zentralen, durch die Mevesschen Mitochondrien bezeichneten, und der peripherischen, durch die Bendaschen Mitochondrien charakterisierten Schicht. Man kann aber einen Überrest stets am kaudalen Ende des Samenfadenskörpers nachweisen, färbbar im lebenden Spermium mit Neutralrot und Kresylviolett.

Die Mevesschen Mitochondrien bilden die Achse des Samenfadens, die Bendaschen bilden im Gegensatz zu den früheren

Behauptungen ein gut nachweisbares, mit Eisenhämatoxylin färbbares gewundenes Band.

Auch in der Entwicklungsreihe der Samenzellen von *Paludina vivipara*, aus der der eupyrene Samenfaden hervorgeht, lassen sich Tatsachen auffinden, die genau dem für die oligopyrene Reihe aufgestellten Typus entsprechen. Hier sind nicht alle Bilder und Beziehungen gleichmässig klar, entsprechend der geringeren Protoplasmamenge. Augenfälliger sind die Beziehungen zwischen Diktokinesis und Karyokinese, die einander rascher folgen als bei der oligopyrenen Reihe. Die Corona erscheint gleichzeitig mit der Verteilung der Chromosomen in Ring- und Achterform, bei noch geschlossener Kernmembran. Dann folgt der Zerfall des Kerns und wir finden Chromosomen und Diktosomen durcheinander gemischt; endlich vollzieht sich die Wiederherstellung des Binnennetzes etwas langsamer als die des Kernes. In der fertigen Spermie verhält sich das Binnennetz genau so wie in der oligopyrenen Spermie.

Auch in den Sertolischen Zellen und in allen Sperma-Elementen der Säuger ist das Binnennetz nachweisbar.

Obleich das Arbeiten an solchem Material ungleich schwieriger ist, stimmen doch alle von mir erhaltenen Bilder völlig mit dem überein, was man bei *Paludina* verfolgen und analysieren kann, so dass wir bei den Säugern identische Prozesse annehmen dürfen.

Nachdem wir so die Vorgänge in den Spermazellen verfolgt haben, ergibt sich die Notwendigkeit einer Klassifizierung der beschriebenen Gebilde. Auf Grund der angeführten Tatsachen glaube ich, dass man im wesentlichen dreierlei Formationen zu unterscheiden hat: das Golgische Binnennetz und zweierlei Mitochondrien, zur bequemerer Unterscheidung Mitochondrien (Benda) und Chondriosomen (Meves) genannt. Was die anderen beschriebenen Gebilde anlangt, so glaube ich, dass das, was die Autoren als Nebenkern abgebildet haben, grösstenteils zum Binnennetz, zum Teil auch zu verschiedenen anderen Elementen: Zentrosphären usw. gehört. Pseudochromosomen und Zentroformien gehören zweifellos zum Binnennetz.

Was die Mitochondrien anbetrifft, so halte ich nach meinen Untersuchungen die Ansicht, dass sie vom Nukleolus abstammen und paraplastische Bildungen sind, nicht für begründet. Besser



gestützt und erwägenswert scheint mir die Meinung, dass sie vom Kern abstammen. Jedoch scheinen mir unvergleichlich bessere Gründe für ihre protoplasmatische Natur zu sprechen; dass sie der Flemmingschen Filarmasse oder den Altmannschen Bioblasten entsprechen, halte ich indessen noch nicht für genügend gesichert. Auch bezüglich ihres biologischen Wertes und ihrer Bestimmung ist grösste Zurückhaltung geboten, so sehr auch die kürzlich von Benda geäusserte Hypothese über ihre Bedeutung für die Vererbung mit allem Vorbehalt (wie Benda selbst hervorhebt) einer ernsten Beachtung wert ist.

Ich berichtige gerne ein Versehen, das mir in meiner Arbeit unterlaufen ist: Benda hat als erster die Hypothese von der eventuellen Funktion der Mitochondrien bei der Vererbung aufgestellt, eine Hypothese, die, von einem vorsichtigen und weitblickenden Forscher ausgesprochen, auch heute noch viel annehmbarer erscheint als die ähnlichen Vermutungen späterer Untersucher.

Das Golgische Binnennetz, das zuerst in den Nervenzellen gefunden wurde, darf nunmehr als ein wesentliches Element wohl aller Zellen angesehen werden, dessen Wichtigkeit nicht nur in der normalen, sondern auch in der pathologischen Biologie hervortritt. Es würde zu weit führen, die Entwicklung unserer Kenntnisse über diese Formation zu schildern; ich erinnere nur daran, dass die Untersuchungen speziell der Golgischen Schule die Anwesenheit des Binnennetzes in fast allen normalen und verschiedenen pathologischen Zellen erwiesen haben. Bis heute jedoch ist, wie Golgi selbst bemerkt, die Bedeutung des Netzes dunkel geblieben; nur sehr anfechtbare Hypothesen sind darüber aufgestellt worden und gar nichts ist bekannt über seine Physiologie und seine eventuelle Bedeutung für das Zelleben. Dagegen haben meine Untersuchungen dazu geführt, ganz bestimmte und typische Lebensäusserungen dieses Zellbestandteils nachzuweisen. Ich bemerke sogleich, dass die Kenntnis dieser biologischen Erscheinungen alle bis jetzt aufgestellten Erklärungen über die Natur des Golgi-Netzes hinfällig macht und uns zeigt, dass es im Organismus der Zelle einen sehr hohen Rang einnimmt. Geht doch aus meinen Erörterungen hervor, dass das Binnennetz das erste Zeichen zur Zellteilung gibt und dass es zuerst die Teilung vollendet, in dem grossen Spermiocten von *Paludina* mit einem etwas grösseren, im kleinen mit einem etwas geringeren Vor-

sprung vor dem Kern und wahrscheinlich gleichzeitig mit diesem bei den Säugetieren. Im Binnennetz geht eine Reihe von Veränderungen vor sich, die lebhaft an die Chromatinfiquren in der Prophase und im Anfang der Metaphase erinnern. Wenn man will, kann man auch Ähnlichkeiten mit der Anaphase finden, aber nur annähernde, weniger auffallende. Jedenfalls steht fest, dass das Golginetz schon vor Beginn der anderen Teilungsvorgänge in lauter gleiche Stücke zerfällt, dass es sich unter Bildung charakteristischer Figuren in zwei Hälften teilt, von denen jede das Golginetz in einer der Tochterzellen bildet und dass, ebenso wie jeder Kern vom Kern der Mutterzelle stammt, auch das Binnennetz aus dem gleichen Bestandteil der Mutterzelle hervorgeht. Welche biologischen Funktionen das Binnennetz ausser diesen mit der Zellteilung zusammenhängenden noch erfüllt, kann ich nicht sagen. Sicher ist, dass es sich vergrössern kann, wie am Auxocyten von *Paludina* gut zu beobachten ist. Ausserdem frappiert die Mannigfaltigkeit seiner Form in den Spermiocyten der Säuger, woraus man auf ein leicht modifizierbares Organ und auf ausgeprägte vitale Aktivität schliessen kann. Diese Ansicht wird auch durch die experimentellen Befunde Marcovas an Nervenzellen gestützt.

Ich habe gesagt, das Binnennetz in den Geschlechtszellen der Säuger zeige ein proteusartiges Verhalten. Das scheint im Widerspruch mit dem zu stehen, was wir über die anderen Elemente wissen. Aber der Widerspruch ist nur scheinbar. Man braucht sich nur an die Befunde von Verson und v. Bergen an den Lymphzellen, an die von Macca-bruni an den Megakaryocyten zu erinnern oder die Bilder von Knorpelzellen bei Pensa und bei v. Bergen zu vergleichen. Die von diesen Autoren beschriebenen Formationen entsprechen sich in der Struktur vollkommen, aber in den Bildern von Pensa erstrecken sie sich über den ganzen Zellkörper, bei v. Bergen beschränken sie sich auf einen kleinen Teil desselben.

Nach unseren jetzigen Kenntnissen glaube ich sagen zu können, dass das Golgische Binnennetz ein wesentlicher Bestandteil der Zelle mit eigenen, deutlichen, lebhaften, typischen biologischen Funktionen ist und dass in ihm früher als im Kern die Zellteilungsvorgänge beginnen. Es nimmt zweifellos in der Physiologie der Zelle einen hervorragenden Platz ein.

Ausserdem sind in meiner Arbeit noch andere Dinge beschrieben, die in diesem kurzen Resumé nicht genügend Platz finden können. Es sind dies: 1. Die Feststellung der Anwesenheit und der Zahl farbbarer Körnchen innerhalb des Idiozoma und der Nachweis, dass ihr Verhalten nicht mit dem eines echten Centrosoma gleichzusetzen ist; ferner dass in einem anderen Punkt der Spermioeyten ein Gebilde, das sich genau wie ein Centrosoma verhält, deutlich nachzuweisen ist. 2. Die Existenz eines gewundenen Bandes entlang dem Körper der oligo- und eupyrenen Samenfäden von *Paludina*. 3. Die Existenz einer besonderen Spiralfaser in Verbindung mit dem Kopf des eupyrenen Samenfadens einiger Säger und der eupyrenen Samenfäden von *Paludina*. 4. Der Nachweis eines Stoffaustausches zwischen dem Protoplasma und dem Kern der grossen Spermioeyten von *Paludina vivipara*. 5. Bei der Entwicklung der kleinen Spermioeyten von *Paludina* finden sich Übergangsformen, die nahezu oder vollständig den fertigen Samenfäden anderer Tiere auch völlig verschiedener Organisation entsprechen.

### Hauptergebnisse:

1. Das Golgische Binnennetz und die Mitochondrien sind verschiedenartige Gebilde und können gleichzeitig in einer Zelle vorhanden sein.
2. In den Samenzellen sind zweierlei Mitochondrien zu unterscheiden, deren Entwicklung und Aufgabe verschieden ist; ich nenne sie Chondriosomen (Meves) und Mitochondrien (Benda).
3. Das Golgische Binnennetz ist ein wesentlicher Bestandteil der Zelle und besitzt sehr lebhafte und charakteristische biologische Funktionen.
4. Das Binnennetz beteiligt sich in bestimmter Weise an der Zellteilung; es durchläuft typische Stadien und zerfällt schliesslich in die beiden Binnennetze der Tochterzellen. Diesen verwickelten Vorgang nenne ich Diktokinesis.
5. Das Binnennetz gibt zuerst von allen Zellbestandteilen das Zeichen zur Teilung, die ersten Phasen der Diktokinesis vollziehen sich, während der Kern noch ruht.

6. Alle bisherigen Hypothesen über die Bedeutung des Binnennetzes sind nach meinen Untersuchungen als irrig zu betrachten.
7. Die Mitochondrien entsprechen nicht vollständig den Altmannschen Bioblasten oder der Flemmingschen Filarmasse. Die Vermutungen über ihre Funktion als Träger der Vererbung sowie über ihre Bedeutung und ihr endgültiges Schicksal sind bis jetzt wenig gestützt.
8. Die Samenzellen haben bei Tieren der verschiedensten Organisation (und auch im Pflanzenreich mindestens bei den Fucaceen) einen einheitlichen Bau; dies zeigt sich deutlich sowohl an den fertigen Zellen als an den Entwicklungsformen der Spermien.

### Erklärung der Abbildungen.

- Fig. 1. A = Kern, B = Nukleolus, C = Centrosoma (?), D = Golgisches Binnennetz, E = Chondriosomen (Meves).
- Fig. 2. A = Kern, B = Nukleolus, C = Centrosoma (?), D = Diktiosomen, E = Chondriosomen (Meves).
- Fig. 3. A = Kern, B = Nukleolus, C = van Benedens Polkörperchen (?), D = Diktiosomen, im Begriff die Corona zu bilden, E = Chondriosomen (Meves).
- Fig. 4. A = Chromosomen, C = Polkörper, D = Diktiosomen, E = Chondriosomen (Meves).
- Fig. 5. A = Chromosomen, D = Diktiosomen, E = Chondriosomen (Meves).
- Fig. 6. A = Kern, D = Golgisches Netz, E = Chondriosomen (Meves), F = Mitochondrien (Benda).

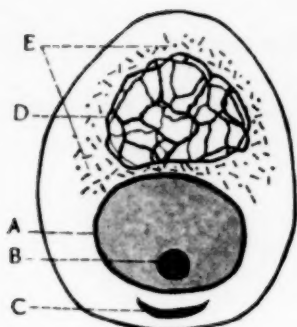


Fig. 1.

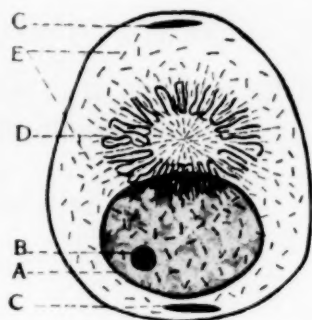


Fig. 2.

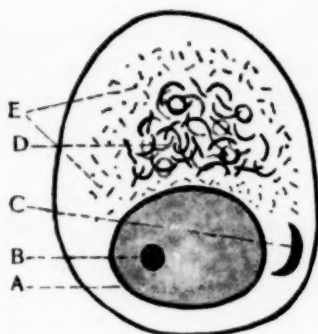


Fig. 3.

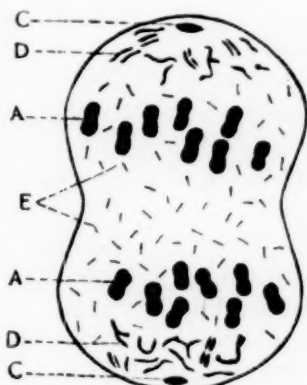


Fig. 4.

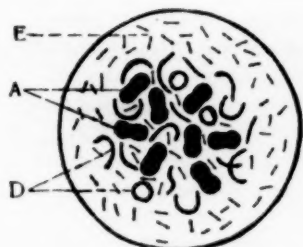


Fig. 5.

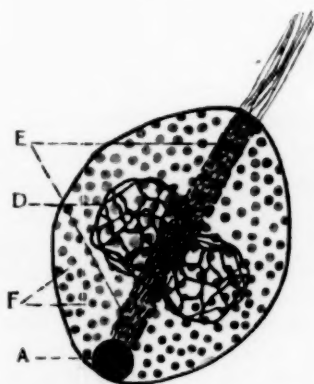


Fig. 6.





Aus dem Anatomischen Institut in Upsala.

## Über das Vorkommen von Fett und fettähnlichen Substanzen im Thymusparenchym.

Von

**Ruben Holmström.**

Hierzu Tafel XIII.

### Literatur.

Bei dem Bericht über anderer und eigene Untersuchungen, den ich im folgenden gebe, habe ich nur die innerhalb des Thymusparenchyms im engeren Sinne hervortretenden Bilder im Auge. Die in dem interstitiellen, interlobulären oder perivaskulären Bindegewebe vorkommende und besonders im Zusammenhang mit der Altersinvolution stehende Fettgewebsbildung ist ein Prozess ganz anderen Charakters, und von diesem Prozess sehe ich hier ab.

Von älteren Autoren ist im allgemeinen eine solche strenge Unterscheidung zwischen intraparenchymatösem und interstitiellem Fett nicht gemacht worden, sondern beide Arten sind ohne weiteres unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt vereinigt worden. Diese ältere Literatur findet sich bei Hammar (1910) zusammengestellt und referiert. Selbst habe ich geglaubt, diese älteren Angaben hier umgehen zu können und zwar um so mehr, als die Bestimmung darüber, was Fett war und was nicht, zu jenem Zeitpunkt im allgemeinen nach Prinzipien geschehen zu sein scheint, die nicht mehr als befriedigend angesehen werden können.

Ich beschränke mich demnach darauf, hier die Arbeiten aus späterer Zeit, die von modernen Gesichtspunkten aus und mit den Hilfsmitteln der modernen Zeit ausgeführt sind, zu referieren.

In der sehr reichhaltigen Literatur, die das Ergebnis des in den letzten Jahren betriebenen intensiven Studiums der Zellipode und ihrer morphologischen Verhältnisse ist, finden sich auch einige zerstreute Angaben über das Vorkommen von Fett oder fettähnlichen Stoffen in dem Thymusparenchym verschiedener Spezies. Im allgemeinen sind jedoch, vielleicht mit Ausnahme von Kaiserlings und Orglers sowie Herxheimers unten zu erwähnenden Arbeiten, diese Untersuchungen nicht direkt auf dieses Organ

gerichtet gewesen, sondern die meisten hierher gehörigen Angaben liegen eher als Nebenergebnisse von Untersuchungen vor, die von allgemeineren Gesichtspunkten aus angestellt worden sind.

Diese neueren Untersuchungen wurden durch Kaiserling und Orgler (1902) eingeleitet. Sie wiesen in den Thymuszellen des Menschen das Vorkommen von Körnern nach, die zwar von Übersmiumsäure gefärbt werden, nicht aber als Fett, sondern als aus dem, was sie Myelin nennen, bestehend aufzufassen sind. Die fraglichen Körner sind in polarisiertem Licht doppelbrechend, im Gegensatz zu dem, was beim Neutralfett der Fall ist, das unter denselben Verhältnissen isotrop ist. Sie werden vom Osmium nur leicht grau gefärbt, und diese Farbe löst sich im Gegensatz zu der des Fettes in Xylol, Chloroform und Bergamottöl. Bei Neugeborenen fehlen diese Körner, während sie bei älteren Kindern „mit zunehmender Rückbildung der Drüse“ immer zahlreicher werden. Eine quantitative Analyse des Organs, die von Orgler (1902) ausgeführt worden ist, zeigt indessen, dass die Menge Ätherextrakt dieselbe ist, ob nun die untersuchte Drüse dieser Körner ermangelt oder sie in reicherer Menge enthält. Kaiserling und Orgler ziehen hieraus den Schluss, dass es sich hier nicht um eine Infiltration von aussen her handelt, sondern, dass die Körner innerhalb der Drüse gebildet worden sind, und zwar, nach Orgler, nicht durch Umwandlung von Protoplasmaeiweiss, sondern durch „molekulare Umlagerungen in der Zelle“.

Diese Forscher haben indessen keinen Unterschied zwischen akzidenteller und Altersinvolution gemacht und bezüglich der letzteren hegen sie die zweifellos unrichtige Vorstellung, dass sie frühzeitig nach der Geburt beginne. Dies gilt im übrigen für die meisten der hier in Frage kommenden Untersucher.

Von einer Fettinfiltration längs den Gefässen, und zwar einer physiologischen, vorzugsweise in der Rinde vorkommenden, von da aus sich aber in das Mark hinein erstreckenden, spricht dagegen Herxheimer (1903). Er unterscheidet nicht zwischen Fett und anderen Lipoiden, sondern scheint unter der Bezeichnung Fett alles zusammenzufassen, was von Fettponceau-lösung gefärbt wird. Auf diese Weise färbbare Körner findet er bei Embryonen nicht konstant, wohl aber bei Kindern, besonders „vor der Rückbildung der Drüse“, regelmässig in grösseren oder geringeren Mengen, sowohl in den Lymphocyten und zwischen diesen als auch in „den fixen Bindegewebszellen“, unter welchem letzterem Ausdruck wohl wahrscheinlich die Retikulumzellen zu verstehen sind.

Hammar (1905), Rudberg (1907) und Jonson (1909) haben bei der Involution das Vorkommen von degenerierenden Retikulumzellen beobachtet, die eine Substanz enthalten, welche von Übersmiumsäure grau gefärbt wird. Hammar (1910) bringt diese Zellen in Zusammenhang mit den von Watney (1882) nachgewiesenen „granular cells“ und möglicherweise mit den kornreichen Zellen, die Kaiserling und Orgler „Körnchen-kugeln“ genannt haben.

Bell (1909) unterscheidet, wie Herxheimer, nicht zwischen Fett und Lipoiden, ohne dass aus seinen Angaben klar hervorgeht, ob er die mit

Sudan III färbbaren Körnchen, die er in der Kalbsthymus gefunden hat, für Neutralfett hält, oder ob er das Wort Fett als einen zusammenfassenden Ausdruck für Fett und Lipide anwendet. Er gibt an, dass solches sich oft in den Hassallschen Körperchen beim Rindvieh findet. Bell betont, dass er wohlgenährte wie auch absichtlich mit Hungerdiät behandelte Tiere untersucht hat, scheint aber keinen bemerkenswerten Unterschied in ihrem Verhalten gefunden zu haben.

Schaffer (1908) hat gleichfalls Fett in den Retikulumzellen (beim Maulwurf) gefunden, und ebenso Aschoff (1909), welcher letzterer ausdrücklich angibt, dass es sich um Neutralfett und nicht um Lipide handelt.

Ciaccio (1909) hat die Thymus unter anderem von Mensch, Hund und Katze untersucht, wie es scheint, ohne auf das Alter oder den Ernährungszustand der Tiere Rücksicht genommen zu haben. Nach diesem Autor sollen die Hassallschen Körperchen normalerweise eine Lecithindegeneration erfahren.

Nachdem mein Manuskript schon abgeschlossen war und sich in den Händen des Übersetzers befand, erschien eine Arbeit von Kawamura (1911), welche unter anderem auch die Thymuslipide berücksichtigt. Auch hier werden Verhältnisse der normalen und der accidentellen Involution nicht auseinandergehalten, sondern das überwiegend menschlichen Krankenleichen entstammende Material einheitlich abgehandelt. Bei Neugeborenen waren nur wenige Fettkörner nachzuweisen. Bei Säuglingen und älteren Kindern fanden sich Fettkörner in der Peripherie der Läppchen „sowohl in Parenchymzellen, wie vor allem in den Retikulumzellen und den gröberen Septen“. In allen Fällen — auch bei Erwachsenen — fanden sie sich mit nadelförmigen Kristallen untermischt in den Hassallschen Körpern. Frisch untersucht zeigten sie sich zahlreich doppelbrechend und die Anzahl der doppelbrechenden Körner nahm bei Wärmebehandlung bedeutend zu. Das doppelbrechende Fett wird als Cholesterinester gedeutet; die Natur des übrigen Fettes blieb teilweise unentschieden. In den Hassallschen Körpern handelt es sich unzweifelhaft um auskristallisiertes Cholesterin. Das autochthone Entstehen der Körner wird abgelehnt zugunsten der Annahme einer Zufuhr von aussen her mit einer Aufspeicherung in der Thymus.

### Eigene Untersuchungen.

Dass Fett oder fettähnliche Substanzen ziemlich regelmässig in dem Thymusparenchym vorkommen, geht somit deutlich aus den bereits vorliegenden Untersuchungen hervor. Was die Lage dieser Einlagerungen im Verhältnis zu den Parenchymzellen, ihre Mengenverhältnisse während verschiedener Stadien der normalen Existenz des Organs sowie bei akzidenteller Involution betrifft, so fehlt es dagegen an genauen Angaben; bezüglich ihrer Natur und Bedeutung gehen die Ansichten der verschiedenen Beobachter auseinander, und schliesslich ist das bisherige Material allzu

ungenügend, um darauf eine Auffassung von dem Vorkommen und Verhalten des intraparenchymatösen Fettes bei verschiedenen Tierarten gründen zu können. Die Untersuchung, die ich im Anatomischen Institut in Upsala ausgeführt habe, hat dieser Seite der Frage gegolten.

### I. Methode.

Von Methoden, mikroskopisch Fett und fettähnliche Substanzen nachzuweisen, sind eine grosse Menge vorgeschlagen worden. Sie lassen sich jedoch alle unter eine der folgenden vier Rubriken einreihen:

1. Behandlung mit Fixierungsflüssigkeiten, enthaltend Osmiumtetroxyd, das gewisse Arten von Fett schwarz und unlöslich macht.
2. Färbung (in Gefrierschnitten von frischem oder formolfixiertem Material) mit einigen organischen Farbstoffen, besonders den sog. „spezifischen Fettfarben“ Sudan III und Scharlach R.
3. Behandlung des Materials mit Chromsalz (bezw. anderen Metallsalzen), wodurch gewisse Lipoide in fettlösenden Reagentien unlöslich werden, Einbettung in Paraffin und Färbung der Schnitte in Sudan oder Scharlach. Ciaccio glaubt auf diese Weise Lecithin nachweisen zu können. Ähnliche oder diesem vergleichbare Prozesse dürften auch gewissen Formen von Weigerts Markscheidenfärbung zugrunde liegen.

4. Untersuchung von frischem Material in polarisiertem Licht, in dem einige Lipoide sich anisotrop zeigen, Neutralfett isotrop.

Eine ganze Reihe Versuche sind auch gemacht worden, um von diesen verschiedenen Verfahren ausgehend zuverlässige mikrochemische Analysenmethoden für alle die Substanzen auszuarbeiten, die unter der Bezeichnung Fett oder Lipoide zusammengefasst zu werden pflegen. So lange man mit Reaktionen im Probierröhrchen gearbeitet und relativ reine technische Präparate angewandt hat, hat sich eine solche Analyse auch nicht als unmöglich erwiesen. Die Anwendung der Methoden auf die in dem Gewebe vorhandenen fettähnlichen Substanzen ist jedoch auf das bisher wohl im grossen und ganzen nicht überwundene Hindernis gestossen, dass man es in den Geweben nie mit reinen Substanzen, die mit den chemischen Präparaten vergleichbar wären, zu tun haben dürfte, sondern wohl stets mit Mischungen von zwei oder mehreren Substanzen oder vielleicht anders beschaffenen, noch nicht bekannten Stoffen zu rechnen hat. Dazu kommt, dass

man bei weitem noch nicht in allen Punkten zu endgültig zuverlässigen Resultaten bezüglich der rein chemischen Analyse der Lipide gelangt ist, ein Umstand, der vielleicht am deutlichsten in der Unbestimmtheit hervortritt, die noch immer die Nomenklatur auf diesem Gebiete kennzeichnet. Es dürfte daher hinreichender Grund vorhanden sein, bis auf weiteres mit grösster Vorsicht die Versuche aufzunehmen, die gemacht werden, mittels mikrochemischer Reaktionen die Einlagerungen fettartiger Natur, die in unseren mikroskopischen Präparaten angetroffen werden, zu identifizieren. Damit soll jedoch nicht gesagt sein, dass man nicht in einigen Löslichkeitsverhältnissen, verschiedener Lichtbrechung usw. Möglichkeiten besitzt, mit einem gewissen Grad von Sicherheit verschiedene Arten fettähnlicher Einlagerungen voneinander als chemisch verschieden zu unterscheiden, wenn man sie auch, chemisch betrachtet, nicht mit Sicherheit identifizieren kann und nie vergessen darf, dass man es vorläufig wahrscheinlich nur mit Gruppenreaktionen zu tun hat.

Die Methode, die sich am besten zur Anwendung eignet, wenn man in einem Gewebe tinktoriell alle Bestandteile von Fett oder fettähnlicher Natur nachweisen will, ist nach den einstimmigen Angaben aller Autoren die Färbung von Gefrierschnitten (frisches oder formolfixiertes Material) mit Sudan oder Scharlach, obwohl Angaben vorliegen, nach welchen nicht einmal diese Methode alles Fett hervorhebt. Ich habe die beiden Farbstoffe wie auch Nilblausulfat geprüft, im allgemeinen aber Scharlach in der von Herxheimer angegebenen Modifikation in alkalischer Lösung angewandt, da die Färbungsergebnisse hiermit schärfer ausfielen als mit Sudan und Nilblau. Die Präparate wurden in vielen Fällen mit Hämatoxylin nachgefärbt. Zu gewissen Zwecken wurde Zerzupfung der gefärbten Schnitte mit Nadeln vorgenommen. Zum Vergleich und zur Kontrolle habe ich neben der Scharlachmethode auch Osmium und Osmiummischungen und in einigen Fällen sowohl Ciaccios Chromsalzmethode als auch Untersuchungen in polarisiertem Licht verwendet.

## II. Vorkommen und Verhalten bei verschiedenen Altern.

Als Untersuchungsmaterial habe ich in erster Linie das Kaninchen gewählt. Abgesehen von der Leichtigkeit, von diesem



Tiere hinreichend grosses Material zu beschaffen, ist die Kaninchenthymus besonders durch Söderlund-Backmans (1909) und Jonsons (1909) Untersuchungen sehr gut studiert, sowohl normal in verschiedenen Stadien der Entwicklung und Involution als auch unter dem Einfluss von Ernährungsstörungen, und ein direkter Vergleich mit der Struktur des Organs im übrigen dadurch erleichtert.

Es zeigt sich bald, dass Körnchen oder feine Tröpfchen, mit Scharlach färbbar, regelmässig in der Kaninchenthymus vorkommen. Sie haben weder bei den Embryonen noch bei den etwa 45 Tieren im Alter von neugeboren bis ungefähr einem Jahre, die ich untersucht habe, gefehlt (Fig. 1—6, Taf. XIII). Dagegen ist die Menge keineswegs in allen Drüsen dieselbe, sondern sie variiert in gesetzmässiger Weise mit dem Alter und dem Ernährungszustand.

Der Platz dieser Körnchen und Tröpfchen ist bei dem Kaninchen ausschliesslich oder fast ausschliesslich die Rinde. Ihre genaue Lokalisation innerhalb dieser, ob sie inter- oder intracellulär liegen, und in letzterem Falle innerhalb welcher Zelle sie vorkommen, ist nicht immer so leicht zu bestimmen, da ja das Schneiden mit dem Gefriermikrotom nicht die Anfertigung so dünner Schnitte erlaubt, wie sie von eingebettetem Material zu erhalten sind. Eine nähere Untersuchung zeigt jedoch, dass sie mit Sicherheit in der überwiegenden Anzahl von Fällen in dem Inneren der Retikulumzellen der Rinde liegen. Die Grösse wechselt von äusserst feinen Körnchen bis zu Tröpfchen, die die Grösse eines roten Blutkörperchens erreichen können. Am frühesten zeigen sie sich in dem kompakten Teil des Zellleibes; sie liegen hier wie ein Kranz um den Kern herum (Fig. 13, Taf. XIII). Je nachdem sie an Zahl und Grösse zunehmen, füllen sie allmählich einen immer grösseren Teil der Zelle aus, bis auch die Fortsätze von ihnen ausgefüllt sind. Ob sie auch in den Lymphocyten vorkommen, ist weniger leicht zu entscheiden. Man sieht sie bisweilen in einem Ring verdächtig nahe einem Lymphocytenkern liegen, ein Bild aber, das Fettkörnchen zeigt, die unzweideutig in dem Protoplasma eines Lymphocyten liegen, habe ich nicht beobachtet, obgleich ich auch Isolationspräparate von gefärbtem Material daraufhin untersucht habe. Es steht dies auch in gutem Einklang mit Ciaccios



Behauptung (1910), dass die Lymphocyten des Blutes nicht mikroskopisch nachweisbare Fett- oder Lipoidkörnchen enthalten. Nicht selten findet man dagegen Körnchen, die wenigstens scheinbar in den Zelleninterstitien liegen. Vereinzelt habe ich auch solche in den Gefässlumina, vorzugsweise in Kapillaren, gefunden. Indessen schliesst die Technik in beiden Fällen nicht ganz die Möglichkeit der Entstehung von Kunstprodukten aus. Bei seinem Durchgang durch das Stück reisst nämlich das Messer recht leicht Fettkörnchen mit sich und breitet sie über den Schnitt aus, und in dem gefärbten Präparat mit Sicherheit zu unterscheiden, welche Körnchen auf diese Weise disloziert worden sein können, ist nicht immer möglich. Besonders scheint die Möglichkeit einer derartigen artefakten Entstehungsweise der intercellulären Körnchen sehr gross zu sein, wenn man sieht, dass sie nicht mit annähernd der Regelmässigkeit wie die intracellulären Körnchen vorkommen. Was die Bilder von scharlachfärbbaren Tröpfchen in Gefässlumina (Fig. 14, Taf. XIII) betrifft, so ist natürlich auch hier nicht die Möglichkeit der Entstehung von Kunstprodukten in den Fällen ausgeschlossen, wo das Gefäss durch das Messer eröffnet worden ist; Bilder finden sich aber auch, wenn sie auch nicht zahlreich sind, wo das Gefäss nicht eröffnet worden und die intravaskuläre Lage des Fettes demnach mit aller Sicherheit nicht artefakt ist.

Bei dem Embryo und dem Neugeborenen (vergl. Fig. 1, Taf. XIII) liegen die fettführenden Retikulumzellen spärlich zerstreut in der Rinde, so spärlich, dass es offenbar eine verschwindend geringe Anzahl solcher Zellen ist, die Fettkörnchen enthalten. Auch innerhalb der einzelnen Zellen kommen die Körnchen verhältnismässig spärlich vor; gewöhnlich liegen sie in einer einfachen Reihe rings um den Kern herum, indem sie den grösseren Teil des Zelleibes mit seinen Fortsätzen frei lassen. Der Kern zeigt gewöhnlich zu dieser Zeit nichts abweichendes von den übrigen Kernen des Retikulums. In diesen Drüsen fehlen scharlachfärbbare Körnchen vollständig innerhalb des Markes, und die Hassallschen Körperchen gehen ihnen hier ab, wie dies auch stets beim Kaninchen der Fall ist. Intercelluläre Körnchen sieht man bei dem Neugeborenen in der Regel auch nicht.

Mit zunehmendem Alter ändern sich indessen die Verhältnisse (Fig. 2-6, Taf. XIII). Die fraglichen Zellen werden immer

zahlreicher, und gleichzeitig wird ihr Fettgehalt immer grösser. Die kleinen, um den Kern herum gelegenen Körnchen nehmen an Zahl zu, konfluieren zu grösseren Tropfen und nehmen allmählich einen immer grösseren Teil von dem Volumen des Zelleibes ein, bis derselbe von ihnen ganz erfüllt ist. Gleichzeitig damit, dass die Menge des Fettes innerhalb der Retikulumzellen zunimmt, zeigen die Kerne der fraglichen Zellen immer öfter Chromatolyse und andere degenerative Veränderungen. Bei einem vier Monate alten Tier ist die Vermehrung der Fettkörnchen so weit vorgeschritten, dass man in einem hinreichend dicken Schnitt ( $25 \mu$ ) die fettgefüllten Fortsätze einer Zelle mit ähnlichen anderer Zellen zusammenhängen sieht, wodurch im Bilde die ganze Rinde von einem rotgefärbten Netzwerk derartiger fettführenden Zellen durchzogen erscheint, und man erhält nun den Eindruck, dass ein nicht unwesentlicher Teil der Retikulumzellen in der Rinde fettführend ist. Das Mark einschliesslich der Hassallschen Körperchen entbehrt andauernd im grossen und ganzen Fettkörnchen. In späteren Altersstadien, also nach Beginn der Altersinvolution, ist das Mark jedoch nicht immer vollständig frei von solchen; sie treten zwar auch nun keineswegs innerhalb des Marks in einer Menge auf, die mit der in der Rinde vergleichbar wäre, sondern nur in vereinzelt liegenden Retikulumzellen. Indem die Menge im übrigen reichlicher wird, werden auch die Bilder intercellulärer Körnchen gewöhnlicher. Der Verdacht, dass sie nur Kunstprodukte sind, die auf die oben erwähnte Weise beim Schneiden entstanden sind, erhält dadurch eine Stütze, dass sie sich nicht in osmiertem und in Paraffin eingebettetem Material finden.

Es geht aus dem Gesagten klar hervor, dass die Zellen des Thymusretikulums innerhalb der Rinde fettartige Körnchen schon während der frühen Periode enthalten, wo das Organ noch im Wachstum begriffen und von einer Involution nicht die Rede ist. Nachdem nach der Pubertätsperiode die Altersinvolution eingetreten ist, scheint dieses Vorkommen zwar an Umfang zu gewinnen, im übrigen aber im grossen und ganzen denselben Charakter wie vorher beizubehalten. Dies ist mit Sicherheit der Fall bis zu einem Alter von acht Monaten. In späteren Stadien wird die Deutlichkeit der Bilder durch die grosse Menge interlobulären Fettes getrübt. Wenn das Messer durch das Fett-

gewebe gepresst wird, werden viele von den grossen Fettzellen gesprengt, ihr Inhalt wird mitgerissen und kann sich als eine Flut von Tropfen über den ganzen Schnitt hin verbreiten und die Details desselben verdunkeln. Indessen scheint das Bild in diesen letzteren Stadien durch die gleichzeitig stattfindende Verminderung des Parenchyms in seiner Gesamtheit recht übereinstimmend mit dem zu werden, das durch Inanition junger Tiere erhalten, und das im folgenden beschrieben und abgebildet werden wird. Das fettführende Gebiet wird schmaler und konzentriert sich mehr nach der Peripherie der Läppchen hin. Doch bewirkt gerade diese gleichzeitig geschehende Verminderung des Volumens der Läppchen, dass die Zunahme des intraparenchymatösen Fettes nach der Pubertät wohl zu einem Teil eine scheinbare ist. Bezüglich der normalen, nicht altersinvolvierten Drüse liegt die Sache bedeutend einfacher, hier tritt ja gleichzeitig mit der Fettzunahme eine Vermehrung des Volumens des Organs ein, und die absolute Zunahme ist hier demnach sogar grösser als die, welche direkt aus den Schnittbildern sich ergibt. In Anbetracht des Umstandes, dass somit vor der Altersinvolution mit Sicherheit eine progressive Zunahme der absoluten Menge des Fettes vorkommt, liegen wohl recht gute Gründe für den Verdacht vor, dass die Zunahme auch nach der Pubertät reell und nicht nur scheinbar ist.

Die eben gegebene Beschreibung gilt für völlig gesunde, wohlernährte Tiere, von denen ausser älteren Tieren besonders zwei parallele Serien von je zwölf Tieren, die sich auf die ersten acht Lebensmonate verteilten, untersucht wurden.

### **III. Das Verhalten bei akzidenteller Involution durch Hunger und bei nachfolgender Regeneration.**

Die akzidentell involvierten Drüsen zeigen Bilder, die in recht charakteristischer Weise von den hier geschilderten normalen abweichen. Dies habe ich sowohl bezüglich der Thymusdrüsen coccidienkranker Tiere als auch experimentell konstatieren können, durch Inanition nach denselben Prinzipien, wie denen, die J o n s o n s Versuchen zugrunde liegen.

In beiden Fällen nimmt die Menge des Fettes höchst beträchtlich und auf eine nahezu übereinstimmende Weise zu. Ich habe vier Inanitionsversuche angestellt mit insgesamt zwanzig

Tieren in einem Alter, das zwischen  $1\frac{1}{2}$  und 3 Monaten variiert, wobei ich diese Zunahme der Anzahl der Fettkörnchen ganz deutlich habe feststellen können. Schon zweitägiges vollständiges Fasten übt einen merkbaren Einfluss in dieser Richtung aus. Die fettführenden Zellen werden sowohl zahlreicher als auch stärker fettgefüllt, und das Bild entspricht ungefähr dem normalen bei einem Tiere, das 1–2 Monate alter ist als das Versuchstier. Diese Zunahme wird dann immer ausgesprochener. Fig. 8 zeigt die Thymus eines  $2\frac{1}{2}$  Monate alten Tieres, das 7 Tage hindurch vollständigem Fasten unterworfen war, wonach es getötet wurde. Sein Zustand deutete da auf nahe bevorstehenden Tod. Das Körpergewicht war von 840 auf 660 g herabgegangen, das Thymusgewicht betrug 0,2 g gegen 1,2 g beim Kontrolltier. Hier ist der Prozess weiter gegangen als bei irgend einem der untersuchten normalen Tiere. (Fig. 7, Taf. XIII liefert zum Vergleich ein Bild aus der Thymus des Kontrolltieres.) Durch die Lymphocytenauswanderung und die damit stattfindende Volumverminderung des Organs haben die Retikulumzellen ihre Verästelung eingebüsst, und da ausserdem die Fettmenge beträchtlich zugenommen hat, erhält man das Bild grosser, runder, angeschwollener Zellen, die mit grösseren und kleineren Körnchen angefüllt sind. Diese Zellen liegen immer noch in der Rinde, so lange man von einer solchen noch sprechen kann, und auch nachdem in den extremen Stadien die Grenze zwischen Mark und Rinde verschwunden ist, liegen sie andauernd in der Peripherie der Läppchen, dadurch eine Art Rindenbild hervorruhend (Fig. 10, Taf. XIII). In diesen Stadien treten, gleichwie in den späteren Altersstadien, auch vereinzelte fettführende Zellen im Marke auf. Gleichzeitig mit der Zunahme der Fettmenge werden auch hier die Bilder degenerierender Kerne zahlreicher (Fig. 15). Diese Hungerthymi sind es, wo ich die im folgenden geschilderten, spärlichen, mittels Ciaccios Methode I darstellbaren Körnchen gefunden habe. Eigentümlicherweise scheinen diese, wenn sie auch nicht ausschliesslich im Mark liegen, doch sehr oft ihren Platz dort zu haben.

Die Zunahme der Fettmenge ist natürlich hier, gleichwie das bei der Altersinvolution der Fall ist, zu einem Teil scheinbar, wo es sich um die akzidentell involvierte Drüse handelt. In dieser nimmt ja mit der Involution der Umfang der Läppchen

höchst beträchtlich ab, und die schon vorher vorhandenen Fettkörnchen sammeln sich demnach in einem kleineren Volumen. Es liesse sich unter solchen Verhältnissen fragen, ob nicht die ganze Zunahme auf diese Weise ausschliesslich relativ wäre, beruhend auf Parenchymverminderung. Indessen zeigt ein Vergleich zwischen den Bildern von Kontrolltieren und Versuchstieren ziemlich deutlich, dass das nicht der Fall sein kann. Schon die auffällige Zunahme der Grösse und Anzahl der Fettkörnchen in der einzelnen Zelle weist bestimmt auf eine absolute Fettvermehrung hin.

Eigentümlicherweise erwähnt Bell (1909), der sowohl gut ernährte als auch mit Hunger behandelte Tiere untersucht hat, nichts von einer solchen Zunahme der Fettmenge bei der akzidentellen Involution, wie sie hier für das Kaninchen beschrieben worden ist. Denkbar ist ja, dass die Verhältnisse bei der Tierart, die er untersucht hat, nämlich dem Rind, andere sein konnten, und es läge solchenfalls ein bemerkenswerter Unterschied zwischen den beiden Tierarten vor. Viel wahrscheinlicher ist indessen meines Erachtens, dass die Sache infolge der Versuchsanordnung (möglicherweise zu kurze Versuchszeit) dem Untersucher entgangen ist. Bell führt nur den Umstand, dass die Fettmenge bei Hunger nicht abnimmt und bei Mästen nicht zunimmt, als einen Beweis dafür an, dass das Fett hier keine Reservenahrung bildet und überhaupt keinen Zusammenhang mit dem Ernährungszustande besitzt.

Dagegen ist es nicht unbekannt, dass Hunger in den Epithelzellen anderer Organe eine Fett- oder Lipoidanhäufung hervorrufen oder vermehren kann. So hat Cesa-Bianchi (1909) bei fastenden weissen Mäusen in dem Epithel der Nierenkanäle gefunden, was er Myelin nennt, doppelbrechende Körnchen, die mit Neutralrot färbbar sind. Das Gleiche ist der Fall in der Leber. Dieses Myelin tritt jedoch erst in einem so späten Stadium der Inanition auf, dass die Tiere nicht mehr durch Zuführung von Nahrung gerettet werden können. Dass das Hervortreten der Lipoide in diesem Falle ein Zeichen von Degeneration innerhalb des betreffenden Epithels ist, ist demnach wohl ziemlich sicher. Inwiefern diese Bilder und diejenigen, die man in der akzidentell involvierten Thymus beim Kaninchen findet, identisch sind, lässt sich bei dem gegenwärtigen Stande



der Frage unmöglich beurteilen, eine gewisse Analogie scheint indessen vorzuliegen.

Wie Jonson betreffs des Kaninchens gezeigt hat, ist die Thymus, nachdem sie durch Inanition involviert worden, für eine vermehrte Nahrungszufuhr sehr empfindlich, es ist mit anderen Worten leicht, auf solche Weise eine Regeneration des hungerinvolvierten Organs herbeizuführen. Die Frage liegt daher nahe, wie es sich mit dem Fettgehalt unter diesen Umständen verhält. Ich habe mit Rücksicht hierauf einige meiner Hungerversuche mit Regenerationsversuchen verbunden. Fig. 9—12, Taf. XIII zeigen Thymusdrüsen aus einer solchen Serie. Von den Tieren, die zu Beginn des Versuches ungefähr 3 Wochen alt waren, wurden die drei in Fig. 10—12 repräsentierten zuerst einer ziemlich starken Einschränkung der Fütterung 16 Tage lang unterzogen. Nach dieser Zeit wurde eines (Fig. 10) getötet und gleichzeitig auch das Kontrolltier (Fig. 9), das die ganze Zeit über Nahrung in reichlicher Menge erhalten hatte. Die beiden übrigen Tiere bekamen danach eine reichliche Kost, das eine (Fig. 11)  $2\frac{1}{2}$  Tage lang, wonach es getötet wurde, das andere (Fig. 12) 8 Tage lang, wonach es gleichfalls getötet wurde. Das erste Versuchstier hatte während der Hungerperiode an Körpergewicht von 290 auf 255 g abgenommen. Das Thymusgewicht betrug 0,05 g gegen 0,4 g beim Kontrolltier. Wie aus dem Bilde (Fig. 10) hervorgeht, zeigen die Drüsen das typische Aussehen der Thymus eines Tieres, das langdauerndem Fasten unterworfen worden ist; die peripherischen Partien der stark verkleinerten Läppchen sind reichlich von fettführenden Zellen durchsetzt. Aber schon nach  $2\frac{1}{2}$  Tagen (Fig. 11), also nach einer Zeit, wo nach Jonsons Beschreibung die ersten augenfalligen Wirkungen der verbesserten Ernährungsverhältnisse im übrigen sich geltend machen, zeigt sich auch eine Veränderung bezüglich der Fettmenge. Das Körpergewicht des Tieres, das zu Beginn des Versuches 290 g und zu Ende der Hungerperiode 260 g betrug, war bei der Tötung auf 340 g gestiegen. Das Thymusgewicht betrug 0,08 g, demnach eine ziemlich unbedeutende Zunahme gegenüber dem vorhergehenden. Nichtsdestoweniger zeigt sich das mikroskopische Bild beträchtlich verschieden von dem ersteren, indem die Fettmenge höchst wesentlich abgenommen hat. In noch höherem Grade ist dies der Fall nach achttägiger Ernährung, wie Fig. 12



zeigt. Bei diesem Tier, bei dem das Körpergewicht 290 — 250 — 370 g und das Thymusgewicht 0,25 g betrug, hat offenbar der Fettgehalt so sehr abgenommen, dass der Unterschied zwischen dem Kontroll- und dem Versuchstier gering oder gleich Null ist. Ja, in Anbetracht dessen, dass die Thymus dieses Versuchstieres nur etwas mehr als die Hälfte von der des Kontrolltieres wiegt, scheint es, als wenn die Thymus auf die rasche Vermehrung der Menge der Nahrung mit einer Verminderung der absoluten Fettmenge antwortete, die diese unter das Normale senkt. Jedenfalls geschieht die Regeneration in dieser Hinsicht mindestens ebenso rasch wie die Neubildung der Lymphocyten.

Zum Vergleich mit den Bildern, die man in der Thymus findet, habe ich auch in mehreren Fällen (normalen und Hungerstadien) die Lymphdrüsen geschnitten und gefärbt. Diese zeigen nicht dasselbe Verhalten wie die Thymus. Zellen, die scharlachfarbbare Körnchen und Tropfen enthalten, finden sich zwar, obwohl spärlich; meistens gehören sie dem Sinusretikulum an. Ihre Anzahl variiert nicht in ähnlicher Weise, wie es in der Thymus der Fall ist. So zeigten beispielsweise die Lymphdrüsen der Tiere in einer Hungerserie mit bezw. 0, 2, 5 und 8 Tagen vollständigen Fastens nahezu identische Bilder in dieser Hinsicht.

#### IV. Zur Frage der Beschaffenheit der Körnchen.

In frischem und ungefärbtem Zustande haben die Körnchen einen schwach gelblichen Ton, etwas erinnernd an die Farbe der roten Blutkörperchen, was bewirkt, dass man schon ohne jedes tinktorielle Verfahren in einem Gefrierschnitt des frischen Organs sie beobachten kann. Diese Farbe geht bei Fixierung in Formol verloren. Bei Untersuchung in polarisiertem Licht zeigen sie sich isotrop.<sup>1)</sup> Wird das Organ mit Os O<sub>4</sub> oder Osmiummischungen behandelt (gewöhnlich ist Flemmings Flüssigkeit, aber auch Altmanns Flüssigkeit angewandt worden), so zeigt es sich, dass die Körnchen meistens nicht direkt Osmium reduzieren. Erst bei Nachbehandlung mit Alkohol in steigender Konzentration erhalten sie in gewöhnlichen Fällen eine stahlgraue Farbe; in einzelnen Zellen können sie sich jedoch tiefschwarz zeigen; dieser

<sup>1)</sup> Herrn Laborator Dr. G. Göthlin, der mir bei diesem Teil der Untersuchung wohlwollend seine Erfahrung zur Verfügung gestellt hat, spreche ich in diesem Zusammenhange meinen wärmsten Dank aus.

Unterschied tritt auch betreffs benachbarter Zellen in einer Weise hervor, der den Gedanken an einen nur auf topographischen Verhältnissen innerhalb des Materials beruhenden Gradunterschied der Einwirkung des Reagens ausschliesst. Einen Strukturunterschied im übrigen zwischen Zellen mit graugefärbten und Zellen mit schwarzgefärbten Körnchen habe ich nicht konstatieren können. Die Löslichkeit der mit Osmium behandelten Körnchen in Xylol ist offenbar, ob sie nun graue oder schwarze Farbe angenommen haben, gleich Null oder wenigstens sehr gering, auch bei ziemlich gründlicher Xylolbehandlung. In Schnitten von Material, das in Paraffin mit Xylol als Vorhartz eingebettet worden war, traten sie unverändert hervor, trotz einer Behandlung zwecks der Einbettung mit Alkohol-Xylol, Xylol und warmem Xylolparaffin (37° C.) und dann der für die Paraffinauslösung erforderlichen Xylolbehandlung der Schnitte. Im Gegensatz zu dem, was in gewissem Grade bei Ciaccios Chromsalz-Sudanmethode der Fall zu sein scheint, ergibt die Behandlung mit Übersmiumsäure dasselbe Resultat, sei es, dass man von frischem oder von formolbehandeltem Material ausgeht.

Ciaccios Methode, zuerst zu chromieren, in Paraffin einzubetten und danach mit Sudan oder Scharlach zu färben, ergibt bei formolfixiertem Material, wenigstens wenn das Formol etwas längere Zeit hat einwirken dürfen, negatives Resultat; man kann mit anderen Worten mittels Chromsalz nicht die Fettkörnchen unlöslich in Xylol unter Beibehaltung ihrer Färbbarkeit in Sudan oder Scharlach machen. Bei der Anwendung der Methode direkt an frischem Material sieht es aus, als wenn das Resultat in gewissem Grade ein anderes wäre. Es zeigt sich nämlich dann in gewissen Fällen, dass eine geringe Anzahl Zellen gefärbte Körnchen enthalten. Indessen ist die Anordnung derselben eine andere als die, die sich bei direkter Färbung mit Scharlach zu erkennen gibt. Das Protoplasma der Zelle zeigt nämlich recht grosse Vakuolen, die dem Umfang nach den grösseren der in gewöhnlichen Fällen gefärbten Körnchen entsprechen, und zwischen diesen Vakuolen liegen feinere rote Körnchen, die bisweilen zu Schollen verklebt sind, welche halbmondförmig die Peripherie der Vakuolen umschliessen. Man erhält aus dem Bilde zunächst den Eindruck, dass die Zellen zwei verschiedene Arten von Körnchen enthalten, die nach der Chromierung eine verschiedene

Löslichkeit in Xylol erhalten haben, so dass einige gelöst worden sind, einige zurückbleiben und sich färben. Die Möglichkeit ist indessen ja auch nicht ausgeschlossen, dass die Chromierung von zu kurzer Dauer gewesen ist, so dass nur die kleinsten Körnchen eine hinreichende Einwirkung haben erfahren können, und man sollte in solchem Falle ein anderes Resultat von einer angemessenen Änderung der von Ciaccio gegebenen Vorschriften, die ich genau befolgt habe, zu erwarten haben. Leider haben äussere Umstände mich gehindert, in diesem Punkte die Untersuchung fortzusetzen. Die Versuche, die ich angestellt habe, haben jedenfalls deutlich ergeben, dass mit dieser Methode I von Ciaccio die überwiegende Mehrzahl der hier fraglichen Körnchen negativ reagiert. Welche Bedeutung die wenigen Bilder entgegengesetzten Charakters haben können, die soeben geschildert worden sind, ist nicht leicht zu sagen, und eine bestimmte Auffassung auf die verhältnismässig wenigen Versuche, die ich angestellt habe, zu gründen, scheint mir nicht möglich. Dies gilt auch für einige Versuche mit der zweiten von Ciaccio angegebenen Methode („Methode II“): Chromierung, Osmierung, Einbettung, Färbung mit Sudan. Es hat sich dabei gezeigt, dass die überwiegende Mehrzahl Körnchen von Osmium so wie bei Behandlung mit Flemmings Lösung gefärbt werden, eine sehr geringe Anzahl Körnchen aber, der Anzahl nach ungefähr den mit Ciaccio I färbbaren entsprechend, werden sowohl von Osmium wie von Scharlach gefärbt, so dass ein dunkelrotbrauner Ton entsteht.

Aus mikrochemischen Reaktionen auf die chemische Natur dieser Bildungen einen Schluss zu ziehen, scheint aus oben angeführten Gründen schwierig. Geht man von den Angaben aus, die vorhanden sind, so liegt es jedoch am nächsten, an Neutralfett zu denken, obwohl auch Zeichen sich finden, die in eine andere Richtung weisen. Für die ersterwähnte Deutung spricht das Verhalten der Körnchen in polarisiertem Licht. Dass Neutralfett einfachbrechend ist, ist festgestellt worden, obgleich dies jedoch keineswegs entscheidend ist, da es ebenso sicher andere, fettähnliche Substanzen zu geben scheint, die gleichfalls diese Eigenschaft besitzen. Nach Munk (1908) soll die Doppelbrechung auf dem Vorkommen von Cholesterinester beruhen, und die Isotropie würde, wenn dies der Fall wäre, nur auf eine Abwesenheit von Cholesterin deuten.

Ciaccio betrachtet seine Methode I als eine zuverlässige mikrochemische Reaktion. Nach diesem Autor bleiben nach der Chromierung Neutralfett und Cholesterin in Xylol und Schwefelkohlenstoff löslich und würden demnach nicht mittels seiner Methode I gefärbt werden, während Lecithin und einige Lipoide Farbe annahmen und demnach durch das Chromsalz unlöslich gemacht worden wären. Nach Kaiserling (1910) reagieren alle anisotropen Lipoide auch positiv mit Ciaccio I. Inwieweit diese Angaben allgemeingültig sind, dürfte sich wohl zurzeit noch nicht entscheiden lassen, sofern dies aber der Fall ist, weist ja der Ausgang der Versuche mit dieser Methode Ciaccios auch darauf hin, dass die in der Kaninchenthymus beobachteten Körnchen Fettcharakter besitzen. Eben daraufhin weist auch die Erfahrung von der Osmiumwirkung her. Starke (1895) zeigte, dass im Gegensatz zu der primären Osmiumreaktion des Oleins das, was er sekundäre Osmiumschwärzung nannte (d. h. der Umstand, dass die schwarze Farbe erst nach Alkoholbehandlung hervortritt), für Stearin- und Palmitinsäurederivate charakteristisch ist, eine Behauptung, die meines Wissens keinen Widerspruch erfahren hat. In dieselbe Richtung weist auch die Resistenz der Osmiumschwärzung gegen Xylol. Altman (1890) gab an, dass diese am grössten bei Neutralfett ist, eine Angabe, die auch später Bestätigung gefunden zu haben scheint.

Schwer ist es indessen unter solchen Verhältnissen, den hellen Ton zu erklären, den Osmium den meisten Körnchen in der Thymus verleiht. Alle Autoren äussern sich nämlich einstimmig in dem Sinne, dass gerade Neutralfett die tiefstschwarze Färbung bei (primärer resp. sekundärer) Osmiumreduktion gibt. Ein Versuch zu einer Erklärung scheint mir bezüglich dieser Frage gegenwärtig nicht angezeigt, vielmehr begnüge ich mich damit, auf die Tatsache hinzuweisen.

## V. Die Bedeutung der Körnchen.

Dass die Körnchen, die hier Gegenstand der Untersuchung und Beschreibung gewesen sind, nichts direkt mit der in dem interstitiellen Gewebe vor sich gehenden Fettgewebsbildung zu tun haben, darüber scheint mir kein Zweifel herrschen zu können. Die Körnchen finden sich bereits beim Embryo und nehmen an Häufigkeit bis zur Pubertät zu, ohne dass während dieser ganzen

Periode interstitielle Fettgewebsbildung in der Thymus vorkommt. Wenn eine solche in der Regel um das Alter von 8 Monaten herum aufzutreten beginnt, hat das intraparenchymatöse Fett bereits eine starke Entwicklung erreicht. Und auch zu und nach diesem Zeitpunkt dürfte es schwer sein, einen Konnex zwischen diesen beiden Prozessen nachzuweisen. Ich glaube daher im Gegensatz zu Herxheimer, dass es nicht möglich ist, das bei der regressiven Metamorphose des Organs auftretende Fett aus dem in demselben auf dem Höhepunkt seiner Entwicklung befindlichen herzuleiten. Es handelt sich hier in diesem Falle um Prozesse, die zweifellos nicht nur von wesentlich verschiedener Lokalisation — der eine in Bindegewebs-, der andere in Epithelzellen — sondern auch von wesentlich verschiedener Bedeutung sind.

Hierfür wie auch überhaupt dafür, dass es sich betreffs des intraparenchymatösen Fettes nicht wie in den Fettzellen um eine angehäuften Reservenernährung handelt, spricht stark der Umstand, dass es bei Inanition, statt verbraucht zu werden, vielmehr in auffälliger Weise an Menge zunimmt. Dies erinnert offenbar stark an Cesa-Bianchis oben erwähnte Erfahrungen bezüglich des Verhaltens des Fettes in der Niere bei Inanition. Die Analogie mit diesen Erfahrungen legt nun die Annahme nahe, dass es sich auch in der Thymus um degenerative Veränderungen handelt.

Herxheimer ist indessen zu einer anderen Auffassung gekommen. Er behauptet, dass es sich um einen physiologischen Infiltrationszustand in der Thymus handle, und stützt diese seine Auffassung auf: 1. die grosse Regelmässigkeit des Vorkommens, 2. die charakteristische Anordnung, 3. das im übrigen normale Verhalten der Thymus und ihrer Zellen.

Dass Fettkörnchen der fraglichen Art regelmässig in der Thymus normaler Tiere vorkommen, und zwar schon lange vor der Pubertät und der sich daran schliessenden Altersinvolution, ist sicher. Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet lässt es sich nicht leugnen, dass es sich hier um eine physiologische, schon in dem normalen Organ vorkommende Erscheinung handelt. Dieser Umstand, dass das Organ sich in normalem Zustande befindet, und dass es sich solchenfalls weder um eine pathologische noch um eine physiologische Organ degeneration handelt, schliesst allerdings nicht aus, dass die einzelnen fettführenden Retikulumzellen sich in Degeneration befinden können. Dass mit dem



Auftreten der Fettkörnchen wirklich degenerative Veränderungen der fetthaltigen Zellen verknüpft sind, dafür spricht das bei fortschreitendem Alter immer zahlreichere Vorkommen degenerierender Kerne innerhalb dieser Zellen. Dass ein funktioneller Verbrauch von Zellen innerhalb eines Organs oder eines Gewebes stattfindet, ist ja an und für sich nichts Ungewöhnliches, sondern bildet vielmehr die Regel. Es verdient hier besonders hervorgehoben zu werden, dass eine solche Degeneration einzelner Zellen keine Degeneration des Organs nach sich zu ziehen oder zu bedeuten braucht, da man gerade betreffs der Thymus nur allzuoft dies vergessen hat.

Erst wenn die degenerativen Prozesse die Oberhand über die regenerativen gewinnen, tritt eine Degeneration des Organs ein. Dies scheint bis zu einem gewissen Grade bei der Thymusinvolution stattzufinden, sei es, dass diese den Charakter der Altersinvolution oder akzidenteller Involution hat. Die Zunahme der Anzahl fettführender Retikulumzellen, die dann eintritt, spricht dafür, dass wir wahrscheinlich mit diesem Verhältnis als einem wirksamen Faktor, obwohl freilich nicht dem hauptsächlichen oder einzigen, bei der Verminderung zu rechnen haben, die das Parenchym dann erfährt.

Dass es sich bei dem Auftreten des Fettes um eine Zufuhr ausserhalb der Retikulumzellen gebildeten Fettes zu denselben und somit um eine Fettinfiltration handeln sollte, scheint mir nicht sehr plausibel. Wohl ist wahr, dass Fettkörnchen sowohl intercellulär als auch innerhalb kleinerer Gefässe angetroffen worden sind, sowie dass die Retikulumzellen, wie Rudberg gezeigt hat, Phagozytose besitzen; die Bilder intercellulärer Körnchen sind jedoch, wie oben näher ausgeführt worden, wahrscheinlich meistens Artefakte, und innerhalb der Gefässe werden Körnchen so selten angetroffen, dass sich darauf eine Annahme bezüglich ihrer Zufuhr von aussen her nicht gründen lässt. Eher bin ich geneigt, in diesem Falle an einen Transport des Fettes aus der Thymus heraus zu denken.

Aus dem hier Gesagten geht hervor, dass das Vorkommen des intraparenchymatösen Fettes zunächst der Ausdruck einer Fettdegeneration einiger Retikulumzellen zu sein scheint, wie sie normal schon bei der Geburt vorkommt und danach einen progressiven Charakter zeigt, der beim Eintritt der Altersinvolution



bei der Pubertät besonders augenfällig wird. Bei gewissen Formen von akzidenteller Involution (nach Hunger und Coccidiose) nimmt sie gleichfalls in hohem Grade an Umfang zu.

Einer solchen Auffassung widersprechen keineswegs die in gewissen Hinsichten abweichenden Verhältnisse, die bei anderen Tieren als dem Kaninchen angetroffen worden sind. Ja, das Vorkommen eines gleichartigen Prozesses auch in dem Inneren der Hassallschen Körperchen bei gewissen Spezies, wie der Katze und dem Menschen, scheinen mir bis zu einem gewissen Grade eine weitere Stütze für dieselbe abzugeben.

## VI. Das Verhältnis bei einigen anderen Tierarten als dem Kaninchen.

Bei den anderen Tierarten, die ich untersucht habe, habe ich im allgemeinen die Verhältnisse vergleichbar mit denen beim Kaninchen gefunden, wenn sie auch nicht immer mit ihnen identisch sind. Fettkörnchenführende Zellen, oder vielleicht besser, da ich bei den übrigen Tieren im allgemeinen nur Scharlachfärbung angewandt habe, Zellen, die scharlachfärbbare Körnchen und Tropfen enthalten, scheinen ziemlich konstant aufzutreten, obwohl in wechselnder Menge und verschiedener Anordnung.

Bei einem jungen Exemplar von *Chimaera monstrosa*, das ich untersucht habe, fehlten sie aber vollständig.

In der Froschthymus sind die Körnchen sehr selten: sie liegen auch hier in den Retikulumzellen, aber sehr spärlich; in gewissen Schnitten von 30  $\mu$  Dicke, die den Durchschnitt des ganzen Organs umfassen, sind überhaupt keine, und im allgemeinen nur eins bis zwei Zellen in jedem solchen Schnitt zu sehen. Etwas Entsprechendes zu der akzidentellen Involutionzunahme beim Kaninchen scheint auch beim Frosch vorhanden zu sein. Bei Tieren, die vor der Tötung in einem Bassin im Zimmer eine Woche lang ohne Nahrung aufbewahrt worden waren, war die Fettmenge (allerdings nur wenig) vermehrt. Die myoiden Zellen sind stets fettfrei.

Beim Huhn dagegen finden sich die Körnchen konstant. Hier sind sie auf die Epithelzellenhaufen im Mark konzentriert, wo sie sich oft in der Umgebung degenerierender Kerne finden (Taf. XIII, Fig. 16).

Von Säugetieren sind ausser dem Kaninchen Mensch, Kalb, Hund, Katze und Maus untersucht worden. Auch diese zeigen

stets die scharlachfärbbaren Körnchen. In Übereinstimmung mit dem, was beim Kaninchen der Fall ist, liegen sie bei der Maus fast ausschliesslich in der Rinde. Bei diesem Tier liegen sie jedoch bemerkenswert oft in den Gefässlumina dicht zwischen die dieselben ausfüllenden roten Blutkörperchen gestreut. Doch variiert auch dieses Bild, so dass man sie in gewissen Thymusdrüsen gar nicht in den Gefässen, sondern nur in den Retikulumzellen findet.

Bei Hund, Katze, Kalb sind die Körnchen vorzugsweise im Mark lokalisiert, und bei allen diesen Tieren finden sie sich auch in den Hassallschen Körperchen. Besonders bei der Katze (Fig. 17) zeigt das Bild einen prägnanten Unterschied bei einem Vergleich mit der Kaninchenthymus. Die Fettkörnchenzellen gehören hier den äusseren Teilen des Markes an, wodurch man, besonders in den Fällen, wo sie reichlich vorkommen, eine sehr scharf markierte Grenze zwischen Mark und Rinde schon in dem nicht kerngefärbten Schnitt erhält. Doch fehlen die Körnchen auch hier nicht vollständig in der Rinde, sondern man sieht auch in dieser feine Körnchen verstreut. Die Hassallschen Körperchen sind der Regel nach reichlich von den roten Körnchen durchsetzt, die hier oft zu grösseren Schollen zusammengebackt sind. Ungefähr dasselbe Bild trifft man beim Hund und beim Kalbe an, obwohl mit geringen Modifikationen. So ist z. B. die Fettanhäufung in den Hassallschen Körperchen beim Kalbe nicht so ausgeprägt wie bei der Katze.

Von Menschenthymi habe ich teils solche von Unfällen, teils von akut verlaufenen Krankheiten her untersucht. Bezüglich des Ortes des Fettes bildet die Menschenthymus eine Zwischenform zwischen den Extremen, welche Katze und Kaninchen darstellen (Fig. 18). Auch beim Menschen liegen sie zwar überwiegend in der Rinde, in beträchtlicher Menge jedoch auch im Mark. Beim Menschen finden sie sich nicht so konstant in den Hassallschen Körperchen wie z. B. bei der Katze; ziemlich oft ist dies aber doch der Fall, und diese Hassallschen Körperchen sind dann sehr reichlich von grösseren und kleineren Körnchen durchsetzt. Nicht selten sieht man das Fett auch hier in Gefässlumina liegen.

Das verschiedene Vorkommen von Fett im Inneren der Hassallschen Körperchen bei verschiedenen Spezies — die Extreme werden hierbei vom Kaninchen, wo es regelmässig fehlt,

und von der Katze, wo es reichlich und regelmässig vorhanden ist, repräsentiert — ermangelt nicht des Interesses. Es liefert eine Bestätigung für die Bemerkung Hammars (1910, S. 97), dass die hier vor sich gehenden Prozesse, obwohl stets degenerativer Natur, nicht bei allen Tieren denselben Charakter besitzen. Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass wir, wie von gewissen Seiten vermutet worden ist, in diesen Degenerationsprodukten das Wesentliche der Organfunktion zu sehen haben, wird dadurch wesentlich vermindert.

### **Zusammenfassung.**

1. Mit Scharlach R färbbare feine Körnchen und Tröpfchen kommen in der Kaninchenthymus normal und konstant vor. Ihre Anzahl nimmt von der Geburt an mit steigendem Alter zu. Die Körnchen gehören beim Kaninchen fast ausschliesslich der Rinde an, in vereinzelt Fällen und dann in spärlicher Menge sind sie auch im Mark anzutreffen. Sie liegen vorzugsweise im Inneren der Retikulumzellen, um den Kern herum gruppiert, der nicht selten Degenerationszeichen aufweist: in den Lymphocyten scheinen sie ganz zu fehlen. Dann und wann findet man solche auch intravaskulär. Ihr Vorkommen zwischen den Zellen des Parenchyms dürfte meistens artefakter Natur sein. Die Hassallschen Körperchen enthalten beim Kaninchen nie solche Körnchen.
2. Die Körnchen sind einfachbrechend und werden durch fettlösendes Reagens herausgelöst; sie werden im allgemeinen von Os O<sub>4</sub> mit nachfolgender Spiritusbehandlung grau gefärbt. Die Mehrzahl ihrer Reaktionen im übrigen stimmt mit denen des Fettes überein.
3. Bei akzidenteller Involution, hervorgerufen durch Hunger oder Coccidiose, nimmt die Anzahl dieser Körnchen rasch und in auffallendem Grade zu. Bei eingetretener Regeneration nimmt ihre Menge ebenso rasch ab.
4. Die Körnchen haben nichts mit der interstitiellen Fettgewebsbildung im Organ zu tun. Sie scheinen nur den Ausdruck eines degenerativen Prozesses in gewissen Retikulumzellen zu bilden, der normal vorkommt und bei der Involution des Organs infolge Alters oder Ernährungsstörung bedeutend an Umfang zunimmt.

5. Derartige Körnchen kommen innerhalb der Thymus bei den meisten untersuchten Tieren vor. Die Lokalisation im Verhältnis zu dem Parenchymgebiet wechselt bei verschiedenen Spezies. Bei gewissen, wie der Katze, finden sie sich vorzugsweise im Mark; bei Katze, Hund und Mensch sind sie in beträchtlicher Menge auch im Inneren der Hassallschen Körperchen angetroffen worden.

U p s a l a, im Mai 1911.

### Literaturverzeichnis.

- Altman n, R., 1890: Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig 1890.
- Aschoff, L., 1909: Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Ziegler's Beiträge 47, 1.
- Bell, E. T., 1909: On the occurrence of fat in the epithelium of the ox. The American Journal of Anat., Vol. 9 n:o 3.
- Cesa-Bianchi, 1909: Leber und Nierenzellen während der Verhungerung. Frankf. Zeitschr. f. Path., Bd. 3.
- Ciaccio, H., 1909: Contributo alla conoscenza del lipoidi cellulari. Anat. Anz., Bd. 35.
- Derselbe, 1910: Sui lipoidi dei leucociti. Folia Clin. Chim. Microsc., Bd. II. Ref. in Zentralbl. f. Biochemie u. Biophysik, Bd. 10 n:o 12 und 13.
- Hammar, J. Aug., 1905: Zur Histogenese und Involution der Thymusdrüse. Anat. Anz., Bd. 27.
- Derselbe, 1910: Fünfzig Jahre Thymusforschung. Ergebnisse d. Anat. u. Entw.-Gesch., Bd. 19.
- Herxheimer, 1904: Fettinfiltration der Thymus. Verh. d. Deutsch. path. Gesellsch., 6. Tagung, Kassel 1903.
- Jonson, A., 1909: Studien über die Thymusinvolution. Die akzidentelle Involution nach Hunger. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 73.
- Kaiserling, C. und Orgler, A., 1902: Über das Auftreten von Myelin in Zellen und seine Beziehung zur Fettmetamorphose. Virchows Arch., Bd. 167.
- Kaiserling, C., 1910: Nachweis, Vorkommen und Bedeutung der Zell-lipoide. Berl. klin. Wochenschr. n:o 47, 1910.
- Kawamura, R., 1911: Die Cholesterinesterverfettung (Cholesterinsteatose) S. 80 Thymusdrüse. Jena.
- Munk, 1908: Über lipoide Degeneration. Virchows Arch., Bd. 194, H. 3.
- Orgler, A., 1902: Über den Fettgehalt normaler und in regressiver Metamorphose befindlicher Thymusdrüsen. Virchows Arch., Bd. 167.

- Rudberg, H., 1907: Studien über die Thymusinvolution. I. Die Involution nach Röntgenbestrahlung. Arch. f. Anat. u. Phys., Anat. Abt.
- Schaffer, J., 1909: Das thyreo-thymische System des Maulwurfes und der Spitzmaus. Sitzungsber. d. Wiener Akad. Math.-naturw. Klasse, Bd. 117, Abt. III. Ref. in: Hammar: Fünfzig Jahre Thymusforschung, 1910.
- Söderlund, G. und Backman, A., 1909: Studien über die Thymusinvolution. Die Altersinvolution beim Kaninchen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 73.
- Starke, J., 1895: Über Fettgranula und eine neue Eigenschaft des Osmiumtetroxyds. Arch. f. Phys. von E. du Bois Reymond.
- Watney, H., 1882: The minute anatomy of the thymus. Phil. transact. of the R. Soc. Ref. in: Hammar: Fünfzig Jahre Thymusforschung, 1910

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel XIII.

Die Fig. 1—15 stammen sämtlich vom Kaninchen her.

- Fig. 1—6. Thymi von normalen Tieren, im Alter von 1 Woche (1), 1 Monat (2), 2 Monat (3), 3 Monat (4), 5 Monat (6). Formolgefrierschnitte, 30  $\mu$ , Scharlach R. Vergr. 16 : 1.
- Fig. 7—8. Inanitionsversuch. Fig. 7 Kontrolltier; Fig. 8 Versuchstier; Inanition 7 Tage. Formolgefrierschnitte, 30  $\mu$ , Scharlach R. Vergr. 25 : 1.
- Fig. 9—12. Regenerationsversuch; Formolgefrierschnitte, 30  $\mu$ , Scharlach R. Vergr. 25 : 1.
- Fig. 9. Kontrolltier.
- Fig. 10. Inanition, chronisch, 16 Tage dauernd.
- Fig. 11. Inanition 16 Tage, Ernährung 2  $\frac{1}{2}$  Tage.
- Fig. 12. Inanition 16 Tage, Ernährung 8 Tage.
- Fig. 13. Retikulumzelle von der Markrindengrenze, enthaltend Fettkörnchen; Scharlach, Hämatoxylin. Leitz, Obj. 7, Ok. 4.
- Fig. 14. Kapillar, enthaltend Fettkörnchen und rote Blutkörperchen. Isolationspräparat, Scharlach R. Leitz, Obj. 7, Ok. 5.
- Fig. 15. Retikulumzelle mit pyknotischem Kern und Fettröpfchen, Scharlach, Hämatoxylin. Leitz, Obj. 7, Ok. 5.
- Fig. 16. Huhn. Formolgefrierschnitt, Scharlach R, Hämatoxylin. Leitz  $\frac{1}{12}$  hom. Imm., Ok. 5.
- Fig. 17. Katze. Formolgefrierschnitt, 30  $\mu$ , Scharlach R. Vergr. 16 : 1.
- Fig. 18. Mädchen, 11 Jahre alt. Formolgefrierschnitt, 30  $\mu$ , Scharlach R. Vergr. 16 : 1.

## Über feinere Strukturen und die Anordnung des Glykogens im Magen und Darmkanal.

Von

Prof. Dr. **Julius Arnold** in Heidelberg.

Hierzu Tafel XIV.

Seit einer nach heutigen Begriffen langen Zeit bin ich bestrebt, Beiträge zur Lehre von den Plasmosomen zu liefern und den Nachweis zu führen, dass diese Gebilde als präformierte und mit wichtigen Funktionen betraute Strukturbestandteile der Zellen — als Organellen — anzusehen sind. — Schon bei den ersten Gängen auf diesem Arbeitsgebiet war ich zu der Überzeugung gelangt, dass man sich bei der Erforschung eines so bedeutungsvollen Problems nicht auf die Untersuchung fixierter Präparate, so unerlässlich diese ist, beschränken darf. Es wurden deshalb ausser dieser zahlreiche Beobachtungen am lebenden, überlebenden und namentlich auch vital gefärbten Objekte, an welchem sich unter gewissen Bedingungen die einzelnen Phasen der Granulafärbung direkt unter dem Mikroskop verfolgen lassen, ausgeführt. Ferner erwies es sich als erforderlich und die morphologischen Anschauungen über den Aufbau der Zellen sehr fördernd, die in diesen sich abspielenden Vorgänge der Assimilation und Synthese, sowie diejenigen der äusseren und inneren Sekretion einer eingehenden Beobachtung zu unterziehen. Diese Vereinigung biologischer und morphologischer Forschungsmethoden hat sich bewährt. Wir verdanken ihr die wichtigen Ergebnisse, dass die Plasmosomen bei der Umsetzung von Farbstoffen, Fetten, Glykogen, Eisen, Pigment usw. sich beteiligen. Es sind in dieser Hinsicht namentlich die Tatsachen zu berücksichtigen, dass solche Granula zu Fäden des Plasmas in Beziehung stehen und dass nach Entfernung der Farbstoffe, der Fette und des Glykogens die Granulasubstanz zurückbleibt; es können somit dieselben nicht als Niederschläge, emulsive Tropfen, beliebige intracelluläre Ausscheidungen oder in die Zellen aufgenommene extracelluläre Gebilde angesehen werden. Die meisten neueren Beobachter stimmen darin überein,



dass viele bei der äusseren Sekretion auftretende Granula als umgewandelte Strukturbestandteile aufgefasst werden müssen. Durch die Mitochondrienforschung sind unsere diesen Gegenstand betreffenden Kenntnisse sehr gefördert worden, indem schon früher bekannte Tatsachen durch sie bestätigt und neue hinzugefügt wurden. Dass bei der inneren Sekretion die Granula eine Rolle spielen, dafür sprechen die Befunde an weissen Blutkörpern und verschiedenen Drüsenformen.

In den nachfolgenden Zeilen soll über Plasmosomen und Granula der Magen- und Darmepithelien, sowie über deren Beziehung zu Plasmafäden und die Anordnung des Glykogens in ihnen berichtet werden. Ich habe auch bei diesen Untersuchungen Beobachtungen an lebenden, überlebenden und vital gefärbten Objekten, sowie an nach verschiedenen Methoden fixierten Präparaten angestellt. Über die Befunde an den ersteren wurde schon an einer anderen Stelle (Nr. 9) berichtet; es seien deshalb hier nur die wesentlichsten Ergebnisse mitgeteilt.

Bei der Verfütterung von Neutralrot wird im Magen und Darm der Farbstoff, wie die Betrachtung des überlebenden und fixierten Objekts lehrt, von den Granula aufgenommen: die Grenzsäume bleiben ungefärbt; das übrige Plasma wird nicht oder nur schwach gefärbt; ebenso erfolgt keine Kernfärbung. Die Fäden, zu welchen die Granula in Beziehung stehen, nehmen nur ausnahmsweise Farbe an. Die Verteilung der gefärbten Granula innerhalb der Zelle ist je nach der Phase der Resorption eine verschiedene. Am häufigsten liegen sie zwischen Grenzsaum und Kern oder unterhalb dieses, seltener paranukleär; zuweilen erfüllen sie die ganze Zelle mehr oder weniger gleichmässig. In der Substanz der Schleimhaut finden sich rundliche, spindelförmige und verästelte, Farbstoffkörnchen enthaltende Figuren; sie entsprechen Leukocyten und Lymphocyten, sowie Bindegewebszellen.

Bei der Verfütterung von Methylenblau (Versuche wie sie schon von R. Heidenhain, Höber und Schmidt vorgenommen wurden), war die Anordnung der Granula im wesentlichen die gleiche; doch erschien mir ihre Zahl spärlicher, auch traten sie am lebenden Objekt später auf; ein Verhalten, das vermutlich mit der geringeren Lipoidlöslichkeit des Methylenblaus zusammenhängt.

Erwähnen will ich noch das Vorkommen von netzförmigen Zeichnungen, welche auf eine Füllung der interepithelialen Räume

mit Farbstoff bezogen werden müssen. Höber hat solche netzförmigen Figuren an vitalgefärbten Methylenblaupräparaten bei Zusatz von molybdänsaurem Ammoniak, ebenso bei gleichzeitiger Verfütterung von Methylenblau und Ammoniummolybdat beobachtet. Er nimmt an, dass das Methylenblau aus den Granula ausgeschwemmt und durch das Ammoniummolybdat interepithelial gefällt wird. Da ich solche Bilder auch bei der Anwendung von Konservierungsmitteln, durch welche das Methylenblau intracellulär gefällt wird, erhielt, dünkt es mir wahrscheinlich, dass auch unter anderen Bedingungen eine Füllung der interepithelialen Bahnen mit Farbstoff erfolgen kann; es ist wohl in dieser Hinsicht die Zufuhr grösserer Mengen und konzentrierter Lösungen des Farbstoffs und eine durch diese hervorgerufene Schädigung der Schlussleisten zu berücksichtigen. Vielleicht sind nur konzentrierte Lösungen in den interepithelialen Räumen nachweisbar. Für die Möglichkeit einer vitalen interepithelialen Resorption solcher Farbstoffe spricht auch der Befund von gefärbten Netzen in der Mukosa und Submukosa, welche den Saft- und Lymphbahnen entsprechen. Die Resorption von Neutralrot und Methylenblau scheint im Darm ausgiebiger zu erfolgen als im Magen.

Ich darf nicht versäumen, auf den interessanten Befund von Schmidt aufmerksam zu machen, der bei der gleichzeitigen Verfütterung von Methylenblau und Sahne in dem gleichen Granulum Farbstoff und Fett nachweisen konnte. Bezüglich der Übereinstimmung der Bilder bei der Resorption von Farbstoffen und Fetten verweise ich auf meine früheren Mitteilungen (Nr. 7 u. 9). In beiden Fällen erweisen sich die Grenzsäume, auch wenn die Zellen Farbstoff oder Fett in grosser Menge enthalten, frei von solchen Substanzen; die reihenförmige Anordnung der Granula und ihre Beziehung zu Fäden ist bei Fettgranula und Farbstoffgranula die gleiche, ebenso die Bindung dieser Stoffe an die in der Mukosa gelegenen zelligen Elemente.

### Methoden und Material.

Die eben geschilderten Verhältnisse wurden teils an nicht fixierten, teils an fixierten vital gefärbten Objekten festgestellt. Wie bekannt, stösst die Konservierung namentlich von Neutralrotpräparaten auf grosse Schwierigkeiten. Ich habe zahlreiche Versuche, z. B. mit den von Golovine angegebenen Methoden,

angestellt; leider mit ungenügendem Erfolg. Befriedigende Resultate erhielt ich mit der von Gross zur Darstellung vitaler Granulabilder der Niere angewandten Fixierung. Die Methode umgeht durch Härtung in Formoldämpfen die Veränderungen, wie sie bei Anwendung flüssiger Fixierungsmittel infolge von Diffusionsvorgängen hervorgerufen werden. Bezüglich der Einzelheiten verweise ich auf meine oben erwähnte Arbeit (Nr. 9), sowie auf diejenige von Gross (Zieglers Beiträge 1911).

Von anderen Konservierungs- und Tinktionsmethoden kamen folgende in Anwendung:

1. Das Bendasche Chromosmiumgemisch, in welchem kleine Stücke mindestens acht Tage liegen blieben, Behandlung mit Alkohol von steigender Konzentration, Cedernöl und Einbettung in Paraffin; die entparaffinierten Präparate wurden nach der Heidenhainschen Eisenhämatoxylinmethode gefärbt. Empfehlenswert ist die nachträgliche Färbung mit Kristallviolett und die Differenzierung mittels Nelkenöl-Aceton (9:1).
2. Die von O. Schultze angegebene Osmiumhämatoxylinmethode, die sich mir bei der Untersuchung feinerer Strukturen als sehr leistungsfähig erwiesen hat. Genauere Vorschriften war Herr Kollege Schultze so liebenswürdig mir brieflich mitzuteilen.<sup>1)</sup>
3. Die von Schridde modifizierte Altmannsche Granulamethode.
4. Sublimatchlornatrium ohne Zusatz von Eisessig und Färbung mit Hämatoxylin, Thionin, Mucikarmin, Kristallviolett etc.
5. Behufs Darstellung des Glykogens brachte ich die Jodmethoden, die von Meyer angegebene Tinte, namentlich aber die Bestsche Karminmethode in Anwendung. Bezüglich der Löslichkeit in Speichel verhielt sich das Glykogen des Magens und Darms wie das an anderen Orten verschieden. Manchmal erwies es sich als leichtlöslich, oder es kam zu diffuser fleckweiser Färbung oder aber es erfolgte selbst nach mehrtägiger Einwirkung des

<sup>1)</sup> Unterdessen ist eine ausführliche Mitteilung: „Über die Anwendung der Osmiumsäure und eine neue Osmiumhämatoxylinmethode“ in der Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie, Bd. XXVII, 1910, erschienen.

Speichels keine vollständige Lösung. Eine Gesetzmässigkeit konnte ich in dieser Hinsicht nicht auffinden. Der Darminhalt, namentlich auch Amylumkörper wurden durch Bestches Karmin sehr oft intensiv gefärbt (s. unten).

Untersucht wurden Magen und Darm vom Frosch (*Rana esculenta* und *fusca*), Maus, Ratte, Katze und Hund. Es finden sich in der Literatur vielfach Angaben über die grössere Verwertbarkeit bald dieser bald jener Art zur Erforschung feinerer Strukturen. Nach meiner Erfahrung spielen die Art und Weise der Fixierung, die Menge der Konservierungsflüssigkeiten, die Funktionszustände u. dgl. eine viel grössere Rolle. Ich darf auf eine ausführliche Erörterung dieser Verhältnisse verzichten, weil sie jedem Mikroskopiker von Beruf geläufig sind. Dass man sich nicht auf die Anwendung einer Methode beschränken darf, dafür finden sich in den folgenden Zeilen zahlreiche Belege.

#### Frosch.

Magen. An Benda-Heidenhainpräparaten erscheinen die Oberflächenepithelien, deren Formen allgemein bekannt sind, fein bestäubt, manchmal fein granuliert, mit reihenförmiger Anordnung der Granula; eine deutliche Längsstreifung konnte ich nicht wahrnehmen. Andere Zellen zeigen namentlich am Oberende eine netzförmige oder wabige Architektur. Die Abgrenzung der Zellen gegen das Magenlumen ist bald eine geradlinige, bald eine mehr gebogene; sehr häufig wird sie durch kürzere und längere, schmale oder mehr kegelförmige Fortsätze unterbrochen, offenbar aus der Zelle austretende Sekretmassen. Die seitliche Abgrenzung der Zellen wird durch dunkle Linien dargestellt, wie dies namentlich an Flächenansichten sehr deutlich ist. Bei der Nachfärbung mit Kristallviolett nimmt der supranukleäre Abschnitt bald nur nächst dem Saum, bald in grösserer Ausdehnung in der Richtung gegen den Kern eine dunklere Färbung an; es kommen gefärbte Granula zum Vorschein, welche aber auch infranukleäre Lage darbieten können.

Färbt man Sublimatpräparate mit Thionin, so nimmt das Plasma einen hellblauen Ton an; die die Zellen überragenden Fortsätze sind etwas intensiver blau gefärbt, zeigen aber keine Metachromasie. Bei der Tinktion mit Mucikarmin wird das Zellplasma nebst Fortsätzen und zwar ausschliesslich der supra-

nukleäre Abschnitt bald in grösserer, bald in geringerer Ausdehnung rot gefärbt; das gefärbte Plasma erscheint fein bestäubt oder deutlich granulär, manchmal netzförmig mit eingelagerten Granula (Fig. 4). Das Bild erinnert dem Verhalten der Granula nach einerseits an die Bilder bei vitaler Färbung, andererseits an diejenigen, welche ich bei der Mucinausscheidung in der Froschhaut erhielt (Fig. 8).

An dem Ausgang der Drüsen ist die Anordnung der Zellen im wesentlichen die gleiche. Am Übergang in den eigentlichen Drüsenkörper liegen helle Zellen, welche wohl mit den sogenannten Halszellen identisch sind. Sie besitzen einen schmalen Plasma-saum; der Kern liegt peripher; die Mitte wird durch eine helle Substanz eingenommen, welche bald homogen, bald fädig oder netzförmig beschaffen ist und an Sublimat-Mucikarminpräparaten rötlich gefärbt erscheint.

Die Zellen des eigentlichen Drüsenkörpers sind bald heller, bald dunkler, an Benda-Heidenhainpräparaten die ersteren bestäubt, die letzteren granuliert. Auf Thionin und Mucikarmin reagieren an Sublimatpräparaten weder die einen noch die anderen deutlich; sie nehmen bei Anwendung des letzteren auch dann höchstens einen schwach rötlichen Ton an, wenn die Zellen der Oberfläche und des Ausgangs intensiv tingiert sind. Eine Gesetzmässigkeit in der Verteilung der Zellen innerhalb des Drüsen-schlauches war nicht nachzuweisen.

Anordnung des Glykogens. Die Oberflächenepithelien führen Glykogen in wechselnder Menge und Anordnung. Viele Zellen enthalten Glykogengranula vorwiegend oder ausschliesslich in dem supranukleären Abschnitt manchmal nur nächst dem Saum, andere in der ganzen Ausdehnung bis zum Kern (Fig. 1 und 2). Werden die Grenzsäume durch Fortsätze unterbrochen, dann können auch diese Glykogengranula führen. In anderen Zellen werden die Kerne, in welchen ich niemals Glykogen nachweisen konnte, von Glykogengranula umgeben oder diese nehmen mehr die infranukleären Abschnitte der Zellen ein, zuweilen sind die Glykogengranula mehr gleichmässig über die Zelle verteilt (Fig. 2). Von der Fläche gesehen stellen sich die glykogenhaltigen Partien als rote, von hellen Linien umsäumte Felder dar, ähnlich wie bei der vitalen Färbung mit Neutralrot. Selten erscheinen die Felder hell und durch rote Linien begrenzt, mit Knotenpunkten an den Verbindungsstellen wie am Methylenblaupräparat.



Die Topographie der Glykogenverteilung wechselt. Manchmal findet man glykogenhaltige Zellen nur stellenweise namentlich auf der Höhe der Schleimhautkuppen oder aber auf eine grössere Fläche gleichmässig verteilt. Die Glykogengranula sind gewöhnlich sehr klein, manchmal nur mit den stärksten Vergrösserungen zu erkennen, so dass die Zellen oft nur wie bestäubt erscheinen, zuweilen aber grösser. Erfüllen die Granula die Zellen, wie sehr oft, mehr oder weniger vollständig, so ist ihre Beziehung zu anderen Strukturbestandteilen nicht zu ermitteln; dagegen gelingt es an Zellen, welche weniger Granula enthalten, eine reihenförmige Aufstellung und ihre Beziehung zu teils ungefärbten, teils gefärbten Fäden nachzuweisen, wie ich dies an mit Neutralrot vital gefärbten Präparaten beschrieben habe. Eine Verlagerung des Glykogens, wie sie an anderen Zellen so häufig vorkommt, scheint an Oberflächenepithelien vielleicht wegen des ausgiebigen Gehalts an solchen Granula nicht, stärkere diffuse Färbungen nur nach der Einwirkung von Speichel vorzukommen.

Die glykogenhaltigen Zellen erstrecken sich meistens nur in den Anfangsteil des Drüsenausgangs, zuweilen aber auch tiefer hinein, so namentlich im Pförtner; daselbst finden sich oft rote Begrenzungen zwischen ungefärbten Zellen.

Die Halszellen enthalten Glykogen, auch wenn die oberflächlichen Epithelien und diejenigen des Drüsenausgangs kein oder nur wenig Glykogen führen (Fig. 3). Manchmal fallen diese Zellformen durch ihre Grösse und intensive Farbe auf oder aber sie werden von dunkelrot gefärbten Fäden durchsetzt oder sie sind mit einer gleichmässig gefärbten Substanz erfüllt.

In den Zellen des eigentlichen Drüsenkörpers findet sich namentlich bei ausgiebigem Glykogengehalt der Epithelien der Oberfläche und des Drüsenausgangs fast immer solches in bald grösserer, bald geringerer Menge; es kann aber auch unter solchen Verhältnissen vollständig fehlen. Auf ein Abhängigkeitsverhältnis des Glykogengehalts an beiden Stellen darf nicht geschlossen werden; die Drüsenzellen können Glykogen enthalten, wenn in den Oberflächenepithelien der gleichen Schleimhautstelle solches vermisst wird. Meistens ist der obere Abschnitt des Drüsenkörpers reicher an Glykogen wie der untere; es kommt aber auch Glykogen in Zellen des Drüsengrundes vor bei Mangel in höheren Abschnitten. Die Verteilung des Glykogens in ein



und demselben Drüsenkörper wechselt. Es finden sich glykogenhaltige Zellen neben glykogenfreien; die dunklen Zellen enthalten, wie es scheint, häufiger Glykogen als die hellen. In der Mehrzahl der Zellen sind die Glykogengranula so fein, dass die ersteren wie bestäubt sich darstellen; es kommen aber auch grössere Granula in ihnen vor. Verlagerung des Glykogens tritt in den Drüsenzellen sehr häufig ein.

Im Lumen des Magens findet man ausser gefärbtem Inhalt namentlich nach Best sich mehr oder weniger stark färbende Amylumarten, eosinophile Zellen und andere Leukocyten, welche Glykogengranula enthalten; ebensolche trifft man neben glykogenführenden Bindegewebszellen in der Schleimhaut, ferner Glykogengranula in der Muskularis, welche wohl Sarkosomen entsprechen.

Bei Fütterungsversuchen mit Dextrose und Pepton erhielt ich kein eindeutiges Ergebnis. Die Beurteilung des Glykogengehalts des Magens unter solchen Bedingungen wird dadurch sehr erschwert, dass Frösche, auch wenn sie nicht gefüttert wurden, beträchtliche Mengen von Glykogen in der Schleimhaut des Magens aufwiesen.

Darm. Die Epithelien zeigen sich mehr oder weniger deutlich längs gestreift. Diese Zeichnung ist angedeutet schon an Alkoholpräparaten, ausgesprochen an Sublimat-Heidenhain- und Benda-Heidenhainpräparaten. Sehr oft wird sie durch eine reihenförmige Anordnung feinsten Granula ersetzt. Nächste dem Grenzsaum ist das Plasma dichter, über und unter dem Kern lockerer gefügt, so dass es mehr wabig erscheint; überhaupt ist die Architektur der perinukleären Zonen offenbar je nach Funktion sehr wechselnd. Färbt man solche Präparate mit Kristallviolett nach, so werden die Granula und deren Beziehung zu Fäden leichter wahrnehmbar.

Glykogen traf ich in den Darmepithelien niemals in so ausgedehnter und ausgiebiger Weise, wie im Magen, auch dann nicht, wenn dieser grosse Mengen desselben aufwies und die Tiere mit Dextrose oder Pepton gefüttert worden waren. Dass dieser Befund auf einen Zufall zurückzuführen ist, dünkt mir mit Rücksicht auf das erwähnte Verhalten des Magens und die grosse Zahl der untersuchten Tiere nicht wahrscheinlich. Dagegen fanden sich vereinzelte, manchmal auch zahlreichere Granula unterhalb des Grenzsaumes, sowie spärlichere in der supra- und

infranukleären Zone, ebenso in den die Buchten auskleidenden Zellen. Solche Bilder gleichen dann auffallend denjenigen in Neutralrotpräparaten. Bei manchen Tieren konnte ich überhaupt kein Glykogen im Darm nachweisen.

Der Inhalt der Becherzellen und die Granula der Mastzellen nehmen bei der Bestschen Karminfärbung eine rote, zuweilen mehr violette Farbe an. Ausserdem liegen im Epithel und in der Schleimhaut eosinophile Zellen und andere Leukocyten, deren Granula die Glykogenreaktion eingegangen haben.

#### Meerschweinchen.

Magen. Das Plasma der Oberflächenepithelien erscheint an Benda-Heidenhainpräparaten fein bestäubt, zuweilen mehr fein granuliert. Die Granulierung wird deutlicher bei Nachfärbung mit Kristallviolett. In manchen Zellen zeigt die Substanz nächst dem Grenzsäum, der zuweilen durch Sekretmassen unterbrochen wird, eine dichtere, die der supranukleären Abschnitte eine mehr wabige Fügung; in anderen Zellen findet sich das umgekehrte Bild. Nach den Seiten werden die Zellen von dunklen Linien eingesäumt, so dass von der Fläche gesehen eine zierliche Felderung entsteht. An Sublimat-Heidenhainpräparaten ergibt sich im wesentlichen der gleiche Befund, doch werden die Oberflächenepithelien häufig von hellen Blasen überlagert. Werden Sublimatpräparate mit Eisenalaun gebeizt, mit Kristallviolett nachgefärbt und mit Nelkenöl-Aceton differenziert, dann nimmt der unterhalb des Grenzsäum gelegene Abschnitt eine dunkelblaue Farbe an und zeigt sich mit feinsten Granula dicht erfüllt. Bei der Flächenbetrachtung erhält man das Bild einer blauen Felderung. Aus manchen Zellen ragen blaue Zapfen hervor, welche nur als Sekretmassen gedeutet werden können.

Die eigentlichen Drüsenkörper enthalten hellere und dunklere, fein bestäubte und deutlich granuliert Zellen, welche häufig vakuolisiert sind und dann mehr maschig oder wabig aussehen. Die dunkleren Zellen nehmen namentlich den Grund der Drüsenkörper ein, kommen aber auch in den oberen Abschnitten vor.

Anordnung des Glykogens. Die Granula liegen im Oberflächenepithel und Anfangsteil der Drüsen vorwiegend supranukleär, seltener peri- und infranukleär. Bei der Flächenansicht

erhält man eine sehr zierliche Zeichnung: rote Felder, eingesäumt von hellen Linien. Die glykogenführenden Zellen erstrecken sich bald nur durch den oberen Teil des Drüsenhalses, bald durch diesen in seiner ganzen Ausdehnung; auch hier nehmen die Glykogengranula häufiger den nächst dem Lumen gelegenen Abschnitt der Zellen ein. Im Drüsenkörper werden die Glykogengranula seltener, doch finden sie sich auch noch in den am Grund gelegenen Zellen. Wie es scheint, können sowohl die hellen als auch die dunklen Zellen solche Granula führen; doch ist manchmal die Unterscheidung beider Zellformen an Glykogenpräparaten sehr unsicher.

**Darm.** Die Bilder am Oberflächenepithel wechseln ab: feine Bestäubung, deutliche Längsstreifung und reihenförmige Aufstellung durch Fäden verbundener Granula; grössere Granula sind selten. Die einzelnen Zellen sind durch dunklere Linien scharf abgegrenzt; dem entspricht eine deutliche Felderung auf der Flächenansicht. — In den Lieberkühnschen Krypten ist das Plasma der Zellen bald bestäubt, bald fein granuliert oder mehr wabig und vakuolisiert.

**Glykogen.** In den Epithelien der Zotten und der Krypten konnte ich kein Glykogen wahrnehmen, auch dann nicht, wenn der Magen grosse Mengen desselben enthielt und der Darminhalt, namentlich viele Amylumkörper, intensiv gefärbt waren. Ich muss allerdings bemerken, dass die Zahl der untersuchten Tiere keine sehr grosse war. Der Inhalt der Becherzellen zeigte sich teils rot, teils violett gefärbt.

#### Katze.

**Magen.** Das Plasma der sehr hohen Oberflächenepithelien erscheint bestäubt oder sehr fein granuliert, zuweilen ist eine mehr netzförmige Architektur angedeutet. Nächst dem Grenzsaum hat das Plasma eine dichtere Beschaffenheit und färbt sich intensiver. Die meisten Zellen sind gegen das Magenlumen zu scharf abgegrenzt, manche von heller Masse überlagert, seltener durch solche Fortsätze unterbrochen. An Flachschnitten spannen sich zwischen den zierlichen Feldern feine Fäden aus, welche übrigens auch an Seitenansichten wahrzunehmen sind; der Ansatz an der Zelle ist etwas verbreitert, manche enthalten feine Körner.

In den Drüsenkörpern wechseln helle und dunkle Zellen. In den ersteren ist das Plasma bald feinkörnig, bald netzförmig

oder wabig, die letzteren enthalten grössere, intensiver sich färbende Granula, welche übrigens auch in den hellen Zellen vereinzelt vorkommen. Sie liegen dann mehr peripher und werden möglicherweise infolge einer artefiziellen Verlagerung durch einen hellen Hof vom Kern getrennt. Die beiden Formen entsprechen offenbar den Haupt- und Belegzellen.

Anordnung des Glykogens. Die Oberflächenepithelien zeigen den gleichen Wechsel in der Topographie der Glykogengranula wie bei anderen Tieren. Bald enthält nur der nächst dem Grenzsaum gelegene oder der ganze supranukleäre Abschnitt solche; seltener ist die ganze Zelle mit ihnen erfüllt oder sie sind auf den infranukleären Teil beschränkt. Oft ist der ganze Hals, manchmal nur ein Teil desselben mit glykogenführenden Zellen besetzt (Fig. 5). Ebenso enthalten die eigentlichen Drüsenkörper bald mehr, bald weniger in von oben nach unten abnehmender Menge Glykogen; man trifft solches aber zuweilen im Fundus der Drüsenkörper, wenn die höher gelegenen Abschnitte glykogenfrei sind. Sowohl in den hellen als auch in den dunklen Zellen trifft man Glykogen (Fig. 6). Die Verlagerung dieses erschwert auch hier eine Entscheidung; im allgemeinen darf man wohl annehmen, dass die grösseren Glykogengranula dunklen Zellen angehören. Sehr viel Glykogen fand ich stellenweise in den Sarkosomen der Muskelschichte.

Darm. Die hohen Zylinderzellen zeigen eine deutliche Längsstreifung, welche sich an vielen Stellen in durch Fäden verbundene Granulareihen auflösen lässt. Die nächst dem Grenzsaum gelegenen Abschnitte sind meistens kompakter gefügt, können aber auch ein netzförmiges oder wabiges Aussehen darbieten. — Das Plasma der Kryptenzellen ist bestäubt oder fein granuliert, sehr häufig netzförmig oder wabig.

Glykogen. Die Oberflächenepithelien der Zotten waren frei von Glykogengranula, dagegen der Inhalt der Becherzellen intensiv rot gefärbt, ebenso der Inhalt vieler Lieberkühnschen Krypten. In einzelnen Zellen dieser fand ich gefärbte Granula; es ist allerdings möglich, dass sie zu gewissen Phasen der Sekretbildung in Becherzellen in Beziehung stehen, da diese namentlich in der ersten Zeit sehr oft rote Granula enthalten und erst später ein mehr homogenes Aussehen annehmen.

**Hund.**

**Magen.** Die oberflächlichen Epithelien und diejenigen des Ausführungsganges bieten die gleiche Struktur und den gleichen Wechsel in dieser wie diejenigen der anderen Tiere. Zeichen von Sekretion konnte ich nicht wahrnehmen, wenn nicht die dunklere Färbung des unter dem Grenzsäum gelegenen Teils in diesem Sinn gedeutet werden muss. Die Zellen erschienen gegen das Magenlumen scharf abgegrenzt und wurden nicht von Fortsätzen oder blasigen Sekretmassen überlagert. Da ich solche Objekte nur in beschränkter Zahl untersuchte, kann ich nicht entscheiden, ob man berechtigt ist, aus diesem Befund auf einen anderen Sekretionsvorgang zu schliessen, oder ob es sich, was mir wahrscheinlicher dünkt, nur um einen anderen Funktionszustand handelt. Im Pfortnerteil liegen zahlreiche dunkle Stöhrsche Zellen zwischen den anderen.

**Glykogen.** Die Oberflächenepithelien sind dicht mit sehr feinen Glykogengranula erfüllt, hauptsächlich die supranukleären, zuweilen aber auch die infranukleären Abschnitte. Das gleiche Verhalten bieten die Zellen des Ausführungsganges und des Halses der Drüsen bald in kleinerer, bald in grösserer Ausdehnung dar. Auch die Mehrzahl der Drüsenzellen enthält Glykogengranula oft in so dichter Anordnung, dass einzelne Zellformen und einzelne Granula nicht mehr zu unterscheiden sind.

**Darm.** Die Oberflächenepithelien sind fein gestreift; stellenweise lassen sich die Streifen namentlich an Osmium-Hämatoxylinpräparaten (O. Schultze) in durch Fäden verbundene Granularreihen auflösen.

**Glykogen.** In den Epithelien der Zotten konnte ich keine Glykogengranula wahrnehmen. Der Inhalt der Becherzellen war intensiv rot gefärbt. Der Inhalt der Lieberkühnschen Krypten bot eine Färbung namentlich dann dar, wenn Becherzellen vorhanden waren. Die Schleimhaut wurde von eosinophilen Zellen und anderen Leukocyten, welche gefärbte Granula aufwiesen, durchsetzt. Hervorheben muss ich noch, dass der Darminhalt eine stark rote Färbung darbot.

**Maus.**

Magen und Darm der Maus untersuchte ich nur auf ihren Gehalt an Glykogen und dessen Anordnung.



**Magen.** Der Glykogengehalt war bei den untersuchten Tieren etwas wechselnd, im allgemeinen aber sehr ausgiebig. Bei geringerem Glykogengehalt waren die Glykogengranula in den Oberflächenepithelien auf die supranukleären Abschnitte beschränkt. Zellen, die sehr reich an Glykogengranula sich erwiesen, zeigten solche auch im infranukleären Abschnitt; in den basalen Partien wurden Glykogengranula meistens vermisst; zuweilen enthielten sie aber Glykogen, während solches in den oberen Teilen der Zelle fehlte. Die Anordnung des Glykogens im Drüsenhals und im Drüsenkörper stimmte im wesentlichen mit derjenigen bei anderen Tieren, auch bezüglich des Wechsels in der Verteilung, überein.

**Darm.** An vielen Zellen der Zotten ist der zwischen Kutikularsaum und Kern gelegene Abschnitt matt rot gefärbt und sticht gegen das übrige nicht gefärbte Plasma der Zelle ab. Eine deutliche Granulierung der Zelle ist an diesen Stellen nicht wahrzunehmen, sie erscheint mehr fein bestäubt; solche Partien der Zelle sehen aus, als ob sie mit Mucikarmin gefärbt worden wären. Die Becherzellen zeigen eine dunkelrote Färbung. Der Inhalt der Lieberkühnschen Krypten ist gleichfalls vielfach deutlich gefärbt, ebenso die das Lumen begrenzenden Abschnitte der Zellen.

#### **Mensch.**

Wie bekannt, ist es schwierig, vom menschlichen Magen und Darm gut konserviertes Material zu erhalten. Dem liebenswürdigen Entgegenkommen des Herrn Kollegen Ernst verdanke ich die Gelegenheit, solches zu untersuchen. Ich konnte an demselben feststellen, dass die Anordnung des Glykogens im menschlichen Magen die gleiche ist wie diejenige im Magen der oben genannten Tiere.

Am Oberflächenepithel nehmen die Glykogengranula bald die ganze Zelle ein, bald sind sie auf den infra- und supranukleären Abschnitt oder auf die Partie unterhalb des Grenzsaumes beschränkt. Ebenso verhalten sich die Epithelien des Ausführungsganges. Auch die Topographie der glykogenhaltigen Epithelien wechselt; manchmal finden sich solche mehr oder weniger gleichmässig über grössere Flächen hin verteilt oder aber sie sind auf einzelne Stellen beschränkt; das gleiche gilt von den Epithelien der Ausführungsgänge. In den eigentlichen



Drüsen enthalten vorwiegend die Belegzellen Glykogen, solches fehlt aber auch nicht in den Hauptzellen, in denen es häufig nach der einen oder anderen Seite verlagert ist.<sup>1)</sup>

### Zusammenfassung.

Wenn ich dazu übergehe, die geschilderten Befunde unter Berücksichtigung der in der Literatur niedergelegten Mitteilungen zu erörtern und zu verwerten, so will ich zunächst bemerken, dass ich von einer ausführlichen historischen Darstellung an dieser Stelle absehen muss. Es darf in dieser Hinsicht auf die Werke von Gaupp, Oppel, Ebner-Kölliker, Metzner, Stöhr und M. Heidenhain, sowie auf die Arbeiten von R. Heidenhain, Ebstein, Rollett, Klein, Biedermann, Nussbaum, Langley, Altmann, Bonnet, Galeotti, Zimmermann, Deckhuyzen, Benda, M. Heidenhain, Kolster, Regaud, Fröhlich, Di Cristina, Vermaat, O. Schulze u. a. hingewiesen werden.

**Magen.** Bei der Betrachtung des frischen Objekts erscheint der gegen das Lumen des Magens gelegene Abschnitt der Zelle (das Oberende nach Oppel) heller, das Unterende mehr körnig. Wie ich in einer früheren Mitteilung (Nr. 4) ausgeführt habe, lassen sich durch Zusatz von Jodkali oder Osmiumsäure an nicht fixierten Zellen Körner und Fadenkörner darstellen. Da diese Bilder mit denjenigen an vital gefärbten und nach verschiedenen Methoden konservierten und tingierten Objekten übereinstimmen, ist die von Flemming vertretene Deutung, dass es sich um Quellungsprodukte handle, nicht sachentsprechend. — Das Verhalten der Zellen bei der vitalen Färbung wurde ausführlich geschildert; es sei deshalb nur noch einmal betont, dass auch bei Anwendung dieser Methode Körner und durch Fäden verbundene Körnerreihen und zwar deutlicher an nicht fixierten als an fixierten Zellen wahrzunehmen sind. — An fixierten Objekten erscheint das obere Ende bald dunkler, bald heller und färbt sich in dem ersteren Fall mit Anilinfarben intensiver, während die unmittelbar über dem Kern, sowie die neben und unter ihm gelegenen Partien eine solche Reaktion nicht darbieten.

<sup>1)</sup> Man vergleiche meine in Zieglers Beiträgen (1911) erscheinende Arbeit „über die Anordnung des Glykogens im menschlichen Magen und Darmkanal unter normalen und pathologischen Verhältnissen“.

Waren die Präparate nach der Benda-Heidenhainschen oder O. Schultzeschen Methode konserviert und tingiert, dann liessen sich in den Zellen feinste Körner und Körnerreihen, aber keine deutlichen Fäden wahrnehmen. Es erfolgt eben auch bei der Anwendung dieser für die Erforschung der feineren Strukturen leistungsfähigen Methode eine beträchtliche Volumensabnahme. Die Kontrolluntersuchung nicht fixierter Objekte ist deshalb nicht zu entbehren. Ein Vergleich der Befunde an nach verschiedenen Methoden behandelten Präparaten lehrt, dass an dem Aufbau der Oberflächenepithelien des Magens Körner und Fadenkörner beteiligt sind. Selbstverständlich soll damit nicht gesagt sein, dass sie die einzigen Faktoren des Strukturbildes seien; bei dem Wechsel dieses, wie er je nach Tierart und Funktionszustand erfolgt, spielt auch die Anordnung der Zwischensubstanz eine wichtige Rolle.

Ogneff, Ph. Cohn, Carlier u. a. haben Interzellularbrücken zwischen den Zellen des Magenepithels beschrieben und teils als protoplasmatische Fortsätze, teils als Durchschnitte von Protoplasmalamellen gedeutet, während Ebner, Oppel u. a. sie als durch Schrumpfung bedingte Kunstprodukte ansehen. Neuerdings hat Schäppi an durch Osmiumsäure isolierten Zellen solche Verbindungsbrücken nachgewiesen. Er gibt zwar zu, dass durch Schrumpfung ähnliche Bilder zustande kommen können, hat sich aber doch von dem Vorkommen protoplasmatischer Verbindungsbrücken zwischen den Zellen überzeugt. Bemerkenswert ist der Befund von solchen Fäden, welche einzelne Zellen überqueren. Auch ich habe wiederholt namentlich an Flachschnitten die Interzellularräume durchsetzende Fäden beobachtet, welche mit Rücksicht auf ihre regelmässige Anordnung und die mangelnden Zeichen von Schrumpfung auf einen solchen Vorgang kaum zurückgeführt werden konnten.

Das Verhalten der obersten Abschnitte der Oberflächenepithelien und derjenigen des Halses ist von jeher Gegenstand eingehender Kontroversen gewesen. Von den einen wurden die Zellen als offen, von den anderen als geschlossen angesehen. Der Anlass zu diesen verschiedenen Auffassungen ist der Befund von zapfenförmigen Fortsätzen, Pfröpfen (Biedermann) und blasigen Gebilden am Oberende, welche namentlich, wenn auch nicht ausschliesslich, beim Frosch die Abgrenzung der Zellen gegen das Lumen unterbrechen, gewesen. Für die anderen oben erwähnten

Tiere wird von der Mehrzahl der Beobachter hervorgehoben, dass die Oberflächenepithelien mehr oder weniger scharf, sei es geradlinig, sei es in Form eines Bogens, sich abgrenzen. Es ist keinem Zweifel unterworfen, dass die zapfenförmigen Fortsätze und die blasigen Gebilde auf Sekretionsvorgänge bezogen werden müssen. Andererseits fehlt es aber auch an den anderen Zellen nicht an Zeichen, welche auf solche hinweisen; ich meine das Verhalten des Oberendes der Zellen namentlich an Sublimatpräparaten den Farbstoffen gegenüber, welche zum Nachweis mucinartiger Stoffe dienen; es kann danach auf mucinöse Umwandlungen der Substanz des Oberendes geschlossen werden. Die Beobachtung von Bonnet, dass die Farbenreaktion am Oberende der Magenepithelien eine andere ist, als diejenige des Inhalts der Becherzellen im Darm, steht mit dieser Vorstellung nicht im Widerspruch, da die chemische Konstitution der Mucine und dementsprechend ihre Farbenreaktion eine sehr verschiedene ist. Das gleiche gilt von den verschiedenen Bildern, unter denen sich die mucine Sekretion kundgibt, in den einen Zellen in der Form von Zapfen oder Pfröpfen, in den anderen in der Art von Blasen, während bei wiederum anderen Zeichen einer mucinösen Ausscheidung überhaupt nicht aufzufinden sind. Wissen wir doch von anderen Schleimdrüsen, dass das Sekret bald eine körnige, bald eine fädige oder homogene Beschaffenheit hat und dass namentlich bei oberflächlich gelegenen Schleimzellen, bei denen das Sekret sofort abgeführt wird, andere Merkmale der Sekretion an den Zellen als die durch die mucinöse Umwandlung des Zellinhalts bedingte Farbenreaktion nicht nachgewiesen werden können. Die Bedeutung der Stöhrschen Zellen, wie sie im Pylorusteil des Hundemagens vorkommen, ist vorerst noch fraglich; vermutlich stehen auch sie zur Mucinbereitung in Beziehung.

Auf eine Erörterung der an den Oberflächenepithelien und den Zellen der eigentlichen Drüsenkörper je nach Funktionszustand (Hungern, Verdauung usw.) erfolgenden Veränderungen kann ich nicht eingehen. Aus den Arbeiten von E. Müller, Kolosow, Zimmermann, Pirone, Noll und Sokoloff darf entnommen werden, dass wie in anderen Drüsen so auch in diesen die Granula bedeutungsvolle Veränderungen darbieten.

Anordnung des Glykogens. Über diese finden sich spärliche und vielfach widersprechende Angaben. Bei Wirbeltier-

embryonen kommt den Mitteilungen von Claude Bernard, Barfurth, Lubarsch u. a. zufolge namentlich in späteren Stadien der Entwicklung Glykogen im Magen- und Darmepithel vor. Dagegen soll bei erwachsenen Tieren in mit Zylinderepithel ausgestatteten Schleimhäuten Glykogen fehlen. (Schiele, Gierke, Simon, Meillère und Löper.) Auch Barfurth hebt hervor, dass er bei erwachsenen Wirbeltieren in keinem Stadium der Verdauung Glykogen getroffen habe. Dagegen finde ich bei Fichera eine kurze Notiz, derzufolge er bei normalen Versuchshunden im Magen und Darm an der Basis der Cellulae muciparae und zwar im Bereich des den Kern umlagernden Protoplasmas Glykogen nachweisen konnte. Best und Schmorl erwähnen, dass sich die Sekretionszellen des Magens nach Best färben. Der letztere bezweifelt aber, ob es sich um Glykogen handelt. (Man vergleiche meine Arbeit in Zieglers Beiträgen 1911.)

Bei den interessanten Versuchen, welche Barfurth an Fröschen mit langdauernden und plötzlich verstärkten Fütterungen anstellte, war viel Glykogen am Magenepithel und den Pepsindrüsen des Magens enthalten. Fichera erwähnt das Vorkommen von Glykogen bei Hunden, die er mit Phlorizin vergiftet und solchen, welchen er den Plexus coeliacus exstirpiert hatte.

Wie oben berichtet wurde, fand sich bei den von mir untersuchten Fröschen immer in dem Oberflächenepithel des Magens reichlich Glykogen, in den Drüsen solches in wechselnder Menge, allerdings waren es vorwiegend Winterfrösche (*R. esculenta* und *fusca*), die wie bekannt in allen Organen mehr Glykogen enthalten. Es ist mir deshalb, wie oben bemerkt, auch nicht möglich, zu entscheiden, ob bei den Versuchen mit Dextrose- und Peptonfütterung eine Glykogenzunahme erfolgte oder nicht. Dass eine solche bei geeigneter Anordnung der Versuche zu erzielen ist, beweisen die Versuche Barfurths. Was die positiven Glykogenbefunde bei den anderen von mir untersuchten Tieren (Maus, Meerschweinchen, Katze und Hund) anbelangt, so mag dabei, da ihre Zahl nur eine beschränkte war, der Zufall eine Rolle spielen. Weitere Untersuchungen müssen lehren, ob im Magen dieser Glykogen häufiger oder nur ausnahmsweise und unter bestimmten Bedingungen vorkommt. Möglicherweise ist der Glykogengehalt des Magens ebenso grossen oder noch grösseren Schwankungen unterworfen, wie derjenige anderer Organe.

Nach der Abbildung Barfurths und der kurzen Bemerkung Ficheras zu schliessen, haben sie das Glykogen hauptsächlich peri- und infranukleär angetroffen. Auch ich nahm bei manchen Tieren eine solche Anordnung manchmal in grosser Ausdehnung wahr (Fig. 2), während bei anderen und wie mir schien häufiger das Oberende Glykogen enthielt (Fig. 1 und 5). Wenn das Glykogen über die ganze Zelle verteilt ist, ergeben sich Bilder ähnlich denjenigen an Altmannpräparaten. Die Übereinstimmung in der Anordnung der Granula an Glykogenpräparaten mit derjenigen bei vital gefärbten Objekten wurde schon hervorgehoben: sie können sich, wenn die ersteren nach der Bestschen Methode, die letzteren mit Neutralrot tingiert wurden, abgesehen von dem etwas verschiedenen Farbenton beider Stoffe, zum Verwechseln gleichen. Es gilt dies namentlich bezüglich der Lage der Granula im Ober- und Unterende der Zelle, sowie der reihenförmigen Aufstellung, während die Neutralrotgranula vielfach grösser sind als die Glykogengranula; doch gibt es auch namentlich an fixierten Neutralrotpräparaten Stellen, die mehr wie fein bestäubt erscheinen. Da es bei der Einwirkung von Neutralrot auf die lebende Zelle hie und da zur Quellung von Granula kommt, ist die eventuelle Grössenverschiedenheit beider Granularten nicht auffallend.

Der Glykogengehalt der Drüsen scheint einem grösseren Wechsel unterworfen zu sein, als derjenige der Oberflächenepithelien. Haupt- und Belegzellen können Glykogen, das bald nächst dem Lumen, bald mehr perinukleär gelegen ist, führen.

Darm. Die Längsstreifung der Darmepithelien ist eine vielgeprüfte Erscheinung (Altmann, Benda, van Beneden, Bütschli, Friedrich, Klein, M. Heidenhain, R. Heidenhain, Paneth, Regaud u. v. a.). Besonders eingehend hat sich neuerdings M. Heidenhain in der zweiten Lieferung seines Werkes „Plasma und Zelle“ mit der Deutung dieses Strukturbildes beschäftigt. Er betrachtet die Längsstreifung als den Ausdruck von Fibrillen und bemerkt rücksichtlich ihrer inneren Struktur, dass sie undeutlich körnig seien. Er fährt wörtlich fort: „Beim Salamander habe ich jedoch früher eine regelmässige Quergliederung dieser Fädchen aufgefunden, derart, dass dunkelfärbbare Glieder mit schwach gefärbten in regelmässiger Folge abwechseln. Der Kenner weiss, dass es sich hier



um eine Erscheinung von allgemeiner Verbreitung, um die fibrilles monoliniformes von E. van Beneden (1883) oder um den mikrosomatischen Aufbau der Fäden des Flemmingschen Cytomitoms (M. Heidenhain von 1892 an) handelt. Altmann hat bekanntlich seinerzeit die stärker färbbaren, in die Plasmafibrillen eingeschalteten Körnchen vermittleis seiner Säurefuchsinmethode in schöner Weise zur Anschauung gebracht (S. 477, Fig. 236) und unter seine Bioblasten eingereiht. Später hat dann Benda genau die nämlichen Granula (der Darmepithelzelle) als Mitochondrien beschrieben. Ich selbst habe sie vielfach als Cytomikrosomen oder genuine Plasmamikrosomen bezeichnet.“

Bei der Behandlung der frischen, d. h. nicht fixierten Darmepithelien mit Jodkalilösungen oder verdünnten Osmiumgemischen kommen, wie ich früher nachgewiesen habe, an der Stelle der Streifen Körner und Fadenkörner zum Vorschein (Nr. 4). Die gleichen Gebilde erhält man bei der vitalen Färbung namentlich mit Neutralrot. Die Lagerung der Neutralrot-Granula in der Zelle, ihre reihenförmige Aufstellung und ihre Beziehung zu Fäden, welche letztere namentlich an isolierten Zellen zur Wahrnehmung gelangt, ist in den früheren Mitteilungen ausführlich beschrieben und die Ähnlichkeit der Bilder mit denjenigen an Altmannpräparaten hervorgehoben worden (Nr. 5, 6 u. 9). An nach verschiedenen Methoden konservierten und tingierten Objekten finden sich gleichfalls Körner und Fadenkörner, deren Anordnung mit derjenigen bei vital gefärbten Objekten übereinstimmt. Allerdings sind die Körner und Fadenkörner infolge der eingetretenen Volumensabnahme kleiner und dünner. Selbstverständlich ist nach Tierart und Funktionszustand ein Wechsel in der Erscheinung dieser Gebilde vorhanden; die Körner sind bald kleiner bald grösser, spärlicher oder zahlreicher und die Fäden feiner oder dicker; die Grundformen bleiben immer die gleichen. Auch die Architektur wechselt; sie ist bald eine streifige, bald netzförmige oder wabige.

Anordnung des Glykogens. Im Darm habe ich Glykogen nur ausnahmsweise und in sehr geringen Mengen auch dann getroffen, wenn der Magen dieser Tiere sehr grosse Mengen desselben enthielt. An nach Best gefärbten Präparaten waren namentlich der Inhalt der Krypten und die Substanz der das Lumen begrenzenden Zellen, beim Frosch auch einzelne Oberflächenepithelien tingiert.



Der Inhalt der Becherzellen färbt sich mit Bestschem Karmin rot, wenn gleichzeitig eine Hämatoxylintinktion vorgenommen wurde, mehr violett. Wie soll man diesen Befund deuten? Mein nächster Gedanke war der, dass Mucin durch Bestsches Karmin gefärbt wird; es lag dieses um so näher, als bekanntlich die Granula der Mastzellen sich gleichfalls nach dieser Methode tingieren. Eine andere Möglichkeit wäre die, dass manche Mucine mit Glykogen vermischt sind. Ich habe deshalb die verschiedensten schleimigen Sekrete, sowie aus schleimiger Metamorphose pathologischer Objekte hervorgegangene Mucine untersucht. Das Ergebnis war, dass sie sich sehr verschieden verhielten, die einen reagierten, die anderen nicht, was mich ja in Anbetracht des bekannten Wechsels in der chemischen Konstitution dieser Stoffe (A. Kossel) nicht überraschte. Berücksichtigt man ferner, dass, wie aus den obigen Mitteilungen hervorgeht, im Oberflächenepithel des Magens die Zellen, welche Glykogen führen, auch auf Mucin reagieren, so kommt man zu dem Schluss, dass möglicherweise die gleichen Zellen Mucin und Glykogen führen. Es wird dann begreiflich, dass auch beide Substanzen in deren Sekret enthalten sein können. Diese Vorstellung hat vermutlich auch für die Granula der Mastzellen Geltung.<sup>1)</sup>

### Resorption und Sekretion.

**Magen.** Es ist wohl keinem Zweifel unterworfen, dass die Oberflächenepithelien des Magens ihren Gehalt an Glykogen Resorptionsvorgängen verdanken. Die Übereinstimmung der Bilder bei der Glykogenablagerung und der Fütterung mit vitalen Farbstoffen legt dafür Zeugnis ab. Die Leistungen des Magens als resorbierendes Organ werden zwar nieder eingeschätzt. Das in diesen eingeführte Wasser soll zum grössten Teil in den Darm entleert werden, ebenso sei die Resorption in Wasser löslicher Substanzen, wenn sie den Magen rasch passieren, eine geringe (Cohnheim). Kölliker und Ogneff beobachteten Fett in den Magenepithelien, Volhard und Zinsen wiesen nach, dass Fett im Magen gespalten wird; ob eine Bildung von Fett spaltendem Ferment im Magen stattfindet, ist noch nicht mit Sicherheit entschieden. Bezüglich der Stärke berichten

<sup>1)</sup> Diese Verhältnisse werden eingehend erörtert in der oben erwähnten Arbeit (Zieglers Beiträge 1911).

Ellenberger und Hofmeister, Müller, Friedenthal u. a., dass eine Verdauung derselben im Magen stattfindet. Der Glykogengehalt ausschliesslich des Magens wurde bis jetzt, soweit ich ermitteln konnte, analytisch nicht festgestellt; die vorliegenden Analysen beziehen sich auf diejenigen des ganzen Tractus intestinalis (Tangel, Oppenheimers Handbuch der Biochemie). Über die mikrochemischen Befunde wurde oben berichtet. Eine Umwandlung von Stärke scheint schon im Magenumen erfolgen zu können; wiederholt habe ich beobachtet, dass die Stärkekörner teilweise oder ganz, schwächer oder stärker bei der Anwendung der Bestschen Karminmethode sich färbten, ebenso die Zwischensubstanz.

Inwieweit die Granula der Oberflächenepithelien an den einzelnen Phasen der Resorption von Traubenzucker und der Umwandlung in Glykogen beteiligt sind, lässt sich nicht feststellen; jedenfalls dienen sie aber wie in anderen Organen so auch hier der Aufspeicherung desselben.

Es wurde oben darauf aufmerksam gemacht, dass die Oberflächenepithelien Mucin bereiten und bei niederen Tieren, sehr wahrscheinlich auch bei höheren, ausscheiden. Da es der ganzen Anordnung nach die gleichen Zellformen sind, welche auch das Glykogen führen, hätten wir es in ihnen mit einem interessanten Beispiel für den Ablauf der Resorption und Aufspeicherung einerseits, denjenigen der Sekretion andererseits in ein und derselben Zelle zu tun. Die Deutung der Fortsätze als Resorptionserscheinungen (Dekhuyzen) scheint mir nicht sachentsprechend. Ob diese Vorgänge nur nebeneinander hergehen oder eine innigere Beziehung zwischen ihnen besteht, wie der Glykogengehalt mancher Mucine vermuten lässt, müssen weitere Untersuchungen lehren.

Das gleiche gilt bezüglich der glykogenführenden Zellen des eigentlichen Drüsenkörpers, da man aus der Lage der Glykogengranula nächst dem Lumen nicht berechtigt ist zu folgern, ob sie im Zustand der Resorption oder Sekretion sich befinden. Dass Glykogen sezerniert werden kann, beweist das Vorkommen glykogenhaltiger Zylinder in den Nieren.

Darm. Auffallend ist der Unterschied im Glykogengehalt dieses, verglichen mit demjenigen des Magens; allerdings muss in Rechnung gebracht werden, dass aus der Menge des mikrochemisch nachweisbaren Glykogens nicht auf den wirklichen

Gehalt an solchem geschlossen werden darf (Bleibtreu, Kan, Kato). Soweit Glykogen bei der mikroskopischen Untersuchung aufgefunden werden konnte, darf dies wohl auf Resorptions- und Assimilationsvorgänge zurückgeführt werden. Sind amylumartige Substanzen im Darmlumen enthalten, so zeigen auch sie bei Anwendung der Bestschen Reaktion eine mehr oder weniger intensive Färbung. Ähnliches habe ich an Stärkemehlkörnern beobachtet, welche in den Lymphsack von Fröschen eingeführt worden waren (Zentralblatt für allgemeine Pathologie, Nr. 1, 1910).

### **Fadenkörner, Mitochondrien, Organellen.**

Zum Schluss noch einige Bemerkungen über Struktur und Funktion der Fadenkörner. Nach meinen auf die verschiedensten normalen und pathologischen Gewebe ausgedehnten Untersuchungen halte ich mich zu dem Ausspruch berechtigt, dass die Fadenkörner einen wesentlichen Strukturbestandteil der meisten Zellen abgeben. Es ist selbstverständlich, dass ihre Erscheinung je nach Struktur und Architektur, sowie namentlich nach Funktionszustand wechselt. Diese von mir seit langer Zeit vertretene Anschauung über Aufbau der Fadenkörner stimmt mit derjenigen von Benedens, Altmanns, Bendas, M. Heidenhains u. a. im wesentlichen überein. Ob sie sich als feine Fäden (Plasmomiten), Fibrillen (Plasmo-fibrillen) oder Stäbchen (Plasmokonten) darstellen, hängt von der Anordnung der die Plasmosomen umgebenden — parasomatischen — Substanz ab, mag diese ein Ausscheidungsprodukt der Plasmosomen oder ein Differenzierungserzeugnis der Zwischensubstanz sein. Ebenso muss ich unentschieden lassen, ob meine Vorstellung, dass die Plasmosomen der Morphogenese nach das Primäre sind, richtig ist. Die physiologischen Eigenschaften dieser parasomatischen Substanz werden wohl als sehr wechselnde anzusehen sein; bald sind die Plasmosomen sehr innig an die Fäden gebunden, bald vermögen sie aus dem Verband dieser sich zu befreien. Die Lageveränderungen, welche die Plasmosomen innerhalb der lebenden Zellen ausführen, sowie diejenigen, welche sie bei der Einwirkung von Reagentien erfahren, weisen auf solche Verhältnisse hin.

Fadenkörner können an manchen Zellen im lebenden oder überlebenden Zustande ohne Zusatz von Reagentien, an vielen Zellen aber bei der Einwirkung von Osmiumsäure oder Jodkalilösungen, mittels der vitalen Färbung, ausserdem bei der

Anwendung der verschiedensten Konservierungs- und Tinktionsmethoden wahrgenommen werden. Aus der Übereinstimmung der Befunde an solchen mittels der verschiedensten Methoden hergestellten Objekte geht hervor, dass es sich bei diesen Gebilden weder um Quellungs- noch um Fällungsprodukte handelt.

Durch den von Benda geführten Nachweis, dass durch ein von ihm erfundenes Verfahren gewisse, von ihm als Mitochondrien bezeichnete, Fadenkörner tinktoriell dargestellt werden können und dass solche namentlich in den Geschlechtszellen vorkommen, haben die Anschauungen über das morphologische Wesen der Fadenkörner eine andere Richtung bekommen. Benda und die Mehrzahl seiner Nachfolger gelangten zu der Überzeugung, dass die Mitochondrien als spezifische-Gebilde angesehen werden müssen, und dass die Vererbung bei ihrer Entstehung eine Rolle spiele. Die Frage, ob zwischen den Mitochondrien und den anderen Fadenkörnern eine Beziehung besteht, ist zwar von Benda wiederholt berührt, von der Mehrzahl der Mitochondrienforscher aber nicht einmal aufgeworfen worden. Dagegen hat neuerdings Meves den Nachweis versucht, dass manche Gebilde, welche mittels der Mitochondrienmethode nachweisbar sind, von Flemming schon gesehen wurden. Ich will darauf verzichten, zu erörtern, inwiefern ein solcher Versuch bei der bekannten Stellung Flemmings der Plasmosomen-Granulalehre gegenüber berechtigt ist. Jedenfalls legt er davon Zeugnis ab, dass die Mitomlehre in ihrer ursprünglich von Flemming vertretenen Fassung heute nicht mehr haltbar ist.

Über die berührten Fragen der Spezifität und Vererbung der Mitochondrien äussert sich M. Heidenhain (Plasma und Zelle, 2. Lieferung) dahin, dass er die Mitochondrienfärbung als eine spezifische nicht anerkennen könne. Auch bezüglich der Anschauung über Vererbung ist er anderer Ansicht als Benda und Meves.

Bei der Beurteilung des tinktoriellen Verhaltens der Fadenkörner, der Mitochondrien insbesondere, wäre noch die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass dieses nur eine von funktionellem Strukturwechsel abhängige Veränderung in der chemischen Zusammensetzung, nicht die Anwesenheit eines spezifischen Gewebselementes anzeigt. Wir wissen, dass in der gleichen Art von Zellen gewisse mikrochemische Reaktionen bald positiv, bald

negativ ausfallen, während andererseits in den gleichen Granula je nach ihrem Gehalt an Substanzen und den in ihnen sich abspielenden Stoffwechselvorgängen verschiedene Reaktionen eintreten können. Die grosse Verbreitung der Mitochondrien in embryonalen Zellen ist vielleicht so zu deuten, dass in ihnen infolge gewisser Stoffwechselvorgänge auftretende und nach der Bendaschen Methode sich färbende Substanzen häufiger vorkommen, als unter anderen Bedingungen.

Jedenfalls spielen sich in den Mitochondrien wie in anderen Fadenkörnern wichtige Stoffwechselvorgänge ab. Über die Bedeutung der Fadenkörner in den Darmepithelien äussert sich M. Heidenhain mit folgenden Worten: „die Natur dieser Körnchen scheint mir nicht aufgeklärt zu sein, van Beneden hielt alle Plasmafibrillen dieser Art für kontraktile und glaubte, dass die stärker färbbaren Glieder den Streifen Q der quergestreiften Muskulatur entsprechen. Eine Anschauung, welche ich selber eine Zeitlang vertreten habe. Später jedoch kam ich davon zurück und glaubte eher annehmen zu müssen, dass die fraglichen Körnchen der knötchenartigen Verdickung auf dem Niveau des Streifens Z entsprechen, da nämlich hier wie dort auf eben diesem Niveau die Querverbindungen der parallel gestellten Fibrillen sichtbar werden.“ Er rechnet die Plasmafibrillen der Darmepithelien zu den Tonofibrillen, gibt aber die Möglichkeit zu, dass sie auch bei der Resorption in Frage kommen und zwar speziell bei dem Transport des Wassers durch die Zelle hindurch.

Berücksichtigt man die Beteiligung dieser Fadenkörner bei der Assimilation von Glykogen einerseits, der Synthese von Fett andererseits, so wird man über ihre Bedeutung für die Stoffwechselvorgänge nicht im Zweifel bleiben können. Sehr bemerkenswert sind in dieser Hinsicht die Beobachtungen von Ascher und seinen Schülern, welche nachwiesen, dass die Zahl der Granula bei der Verdauung abnimmt.

Diese Summe bedeutungsvoller Tatsachen berechtigt meines Erachtens zu dem Ausspruch, dass die funktionelle Beteiligung der Fadenkörner und der in ihnen enthaltenen Plasmosomen und Granula an den Stoffwechselvorgängen erwiesen ist.

Manche Fadenkörner verrichten mechanische Leistungen, ob dies auch für die Fibrillen der Darmepithelien Geltung hat,



muss noch festgestellt werden. Aus der Gliederung, welche die Fadenkörner zuweilen erkennen lassen, darf auf solche Eigenschaften noch nicht geschlossen werden, weil diese durch die Anordnung von Plasmosomen, welche Stoffwechselvorgängen, der äusseren und inneren Sekretion etc. dienen, bedingt sein können. Diese Gebilde entstehen nicht erst infolge solcher Funktionen, sondern sie sind präformiert, entziehen sich aber sehr häufig infolge der Beschaffenheit der die Fibrillen und Stäbchen zusammensetzenden Substanz der Wahrnehmung. Wenn im Verlauf der genannten Funktionen die Plasmosomen ihre Grössenverhältnisse, ihre physikalischen Eigenschaften und chemische Zusammensetzung ändern oder ein Wechsel in der Beschaffenheit der parasomatischen Substanz erfolgt, werden sie nachweisbar.

Vom morphologischen Standpunkt aus sind diese Stoffwechselvorgänge und die von ihnen abhängigen Veränderungen der Struktur von Belang, weil sie den Beweis ermöglichen, dass die Fadenkörner nicht Artefakte, sondern Strukturbestandteile sind. Ich beschränke mich darauf, an dieser Stelle nur die Nierenstäbchen als Beispiel anzuführen, die ja vielfach für Artefakte ausgegeben werden. Meines Erachtens ist eine solche Vorstellung mit Rücksicht auf die gesetzmässige Lagerung des Glykogens im Stäbchen und deren Bindung an die Granula nicht sachtensprechend.

Für den Biologen eröffnet sich, wie oben angedeutet wurde, ein Einblick in die durch die Strukturbestandteile der Zellen vermittelten Stoffwechselvorgänge, der dazu berechtigt, diese Gebilde als kleinste Organe aufzufassen und als Organellen zu bezeichnen. Vielleicht gelingt es mit Hilfe dieser morphologischen und biologischen Untersuchungsmethoden das Gebiet der metamikroskopischen Auffassung der Teile immer mehr einzuschränken.

### Leitsätze.

Wie die Untersuchung überlebender, vitalgefärbter und nach verschiedenen Methoden konservierter und tingierter Objekte lehrt, sind an dem Aufbau der Epithelien des Magens und Darmes Körner und Fadenkörner beteiligt.

Die Fadenkörner stellen sich je nach Anordnung der parasomatischen Substanz als Plasmomiten oder Plasmofibrillen, seltener als Plasmokonten dar. Ihre Erscheinung wechselt bei verschiedenen Tierarten und Funktionszuständen.



Die Granulabilder, welche man bei der vitalen Färbung, bei der Anwendung der Altmannschen Methode und der Bestschen Glykogenreaktion erhält, zeigen weitgehende Übereinstimmung.

Die von Altmann, van Beneden, M. Heidenhain, mir u. a. in verschiedenen Zellen gefundenen Fadenkörner sind wenigstens zum Teil mit den Mitochondrien Bendas, Meves, Regauds u. a. homolog. Es geht dies nicht nur aus ihrem Verhalten der Altmannschen Methode, sondern auch den Stoffwechselvorgängen gegenüber hervor. Die Bendasche Reaktion zeigt möglicherweise nicht eine Spezifität der Form, sondern einen Funktionszustand an.

An manchen Fadenkörnern ist eine der Anordnung der Granula entsprechende Gliederung, welche mit Stoffwechselvorgängen zusammenhängt, zu erkennen. Die Granula entstehen nicht erst im Verlauf des Sekretionsvorganges, sondern sie sind präformiert.

Die Fadenkörner dienen der Resorption, Assimilation, Synthese und Aufspeicherung; sie erfahren aber auch bei den mit der Verdauung verbundenen Sekretionsvorgängen Veränderungen.

In den gleichen Zellen können mucinöse Bestandteile und Glykogen enthalten sein, so in den Oberflächenepithelien des Magens und in den Becherzellen des Darms. Es ist möglich, dass zwischen diesen Vorgängen eine innigere Wechselbeziehung besteht.

Nachtrag bei der Korrektur. Nach Einsendung des Manuskripts erhielt ich Kenntnis von der Abhandlung Heiderichs „zur Histologie des Magens“ (Anatom Hefte 129, 1911). Da leider eine eingehende Verwertung nicht mehr möglich ist, muss ich mich auf einige Bemerkungen beschränken. — Bezüglich der Sekretionsvorgänge von Schleim an den Oberflächenepithelien des Magens stimmen unsere Beobachtungen und Anschauungen überein. Die eigentümlichen Fortsätze an der Kuppe der Zellen werden von Heiderich gleichfalls als Sekretions-, nicht als Resorptionserscheinungen (De khuyzen) gedeutet. — Dass die resorbierende Tätigkeit der Oberflächenepithelien des Magens nicht unterschätzt werden darf, beweisen die Ergebnisse bei der Verfütterung von vitalen Farbstoffen und die geschilderte Anordnung des Glykogens.

**Literaturverzeichnis.**

1. Altmann: Die Granulalehre und ihre Kritik. Arch. f. Anat. u. Phys., 1893.
2. Derselbe: Die Elementarorganismen, Leipzig, II. Aufl., 1894.
3. Derselbe: Über das Wesentliche in der Zelle. Arch. f. Anat. u. Phys., 1896.
4. Arnold, Julius: Über Struktur und Architektur der Zellen. Erste Mitteilung. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 52, 1898.
5. Derselbe: Weitere Beobachtungen über vitale Granulafärbung. Anat. Anz., Bd. 16, 1899.
6. Derselbe: Über Granulafärbung lebender und überlebender Gewebe. Virchows Arch., 159, 1900.
7. Derselbe: Weitere Beispiele granulärer Fettsynthese. Anat. Anz., Bd. 24, 1904.
8. Derselbe: Über den Bau und die Sekretion der Drüsen der Froschhaut. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 65, 1905.
9. Derselbe: Über die Resorption vitaler Farbstoffe im Magen und Darmkanal. Sitzungsber. d. Heidelberg. Akad. d. Wissensch., 14. Abh., 1911.
10. Ascher: Das Verhalten des Darmepithels bei verschiedenen funktionellen Zuständen. Zeitschr. f. Biol., Bd. 51, 1908.
11. Barfurth: Vergleichende histochemische Untersuchungen über das Glykogen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 25, 1885.
12. Benda: Neuere Mitteilungen über die Histiogenese der Säugetierspermatozoen. Verh. d. phys. Gesellsch. zu Berlin, 1896/97.
13. Derselbe: Weitere Beobachtungen über die Mitochondrien, daselbst, 1899/1900.
14. Derselbe: Die Mitochondrien. Ergebn. f. Anat., Bd. 12, 1902/3.
15. Derselbe: Die Mitochondrien der Nierenepithelien. Verh. d. anat. Gesellschaft zu Heidelberg, 1903.
16. van Beneden: Recherches sur la maturation de l'oeuf etc. Arch. d. Biol., T. 4, 1884.
17. Best: Über Karminfärbung des Glykogens. Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikr., Bd. 23, 1906.
18. Biedermann: Untersuchungen über das Magenepithel. Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. Wissensch. naturw. Kl., Bd. 71, 1875.
19. Bilek: Noch ein Wort über die fibrilläre Struktur im Darm. Anat. Anz., Bd. 36, 1910.
20. Bleibtreu: Zur mikrochemischen Jodreaktion auf Glykogen. Pflügers Arch., Bd. 127, 1909.
21. Bonnet: Über den feineren Bau der Magenschleimhaut. Deutsch. med. Wochenschr., 1893.
22. Carlier: Contributions to the histology of the Hedgehog. Journ. of anatom. & physiolog., Bd. 27, 1893.
23. Champy: Sur la structure de la cellule absorbante de l'intestin. Compt. Rend. Soc. d. Biol., Bd. 67, 1909.
24. Cohn: Über Interzellularbrücken und Kittsubstanz. Anat. Hefte, 15, 1905.

25. Cohnheim: Die Physiologie der Verdauung und Aufsaugung. Nagels Phys., Bd. II, 1907.
26. Di Cristina: Die sekretorische Funktion der Magendrüsen etc. Virchows Arch., 194, 1908.
27. Demjanenko: Das Verhalten des Darmepithels bei verschiedenen funktionellen Zuständen. Zeitschr. f. Biol., Bd. 52, 1909.
28. Ebner: Köllikers Handbuch der Gewebelehre, 1888.
29. Ebstein: Beitrag zur Lehre vom Bau und den physiologischen Funktionen der sogenannten Magenschleimdrüsen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 28, 1870.
30. Ebstein und Gruetzner: Vergl. Oppel. Lehrbuch der vergleich-mikroskopischen Anatomie, Bd. 1, Jena 1896.
31. Ehrlich: Die physiologische Degeneration der Epithelzellen etc. Arch. f. Zellforsch., Bd. 3, 1910.
32. Fichera: Über die Verteilung des Glykogens usw. Zieglers Beitr. z. path. Anat., Bd. 36, 1904.
33. Flemming: Zellsubstanz. Verh. d. anat. Gesellsch. zu Stuttgart. Anat. Anz., Bd. 16, 1899.
34. Fröhlich: Untersuchungen über die Übergangszonen und einige Eigentümlichkeiten des feineren Baues der Magenschleimhaut. Leipzig, Diss., 1907.
35. Galeotti: Über die Granulationen in den Zellen. Internat. Monats-schrift f. Anat. u. Phys., Bd. 12, 1895.
36. Garten: Die Intercellularbrücken der Epithelien. Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abt., 1895.
37. Gaupp: Anatomie des Frosches, Bd. III, 1901.
38. Gierke: Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. Zieglers Beitr. z. path. Anat., Bd. 37, 1905.
39. Derselbe: Physiologische und pathologische Glykogenablagerung. Lubarsch, Ergebn., Jahrg. XI, 1907.
40. Golgi: Sur une fine particularite de structure de l'epithelium de la muqueuse gastrique etc. Arch. ital. d. Biol., Bd. 51, 1909.
41. Golovine: Sur le fixage du Neutralrot. Zeitschr. f. wissenschaft. Mikr., Bd. 19, 1902.
42. Hari: Über das normale Oberflächenepithel des Magens. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 58, 1901.
43. Heidenhain, M.: Die Struktur der kontraktilen Materie. Ergebn. f. Anat., Bd. 8, 1898 und Bd. 10, 1901.
44. Derselbe: Beitrag zur Aufklärung des wahren Wesens der faserförmigen Differenzierungen. Anat. Anz., Bd. 16, 1899.
45. Derselbe: Plasma und Zelle, 1. und 2. Lieferung. Jena 1907 und 1910; daselbst ein Verzeichnis der Arbeiten des Verfassers.
46. Heidenhain, R.: Beitrag zur Histologie und Physiologie des Dünndarms. Pflügers Arch., Bd. 43, Suppl. 1888.
47. Derselbe: Physiologie der Absonderungsvorgänge. Hermanns Handb. d. Phys., Bd. 1, 1880.

48. Höber: Über die Resorption im Darm. Pflügers Arch., Bd. 86, 1901.
49. Klein: Observations of the structure of cells and nuclei. Quarterl. journ. of microscop. scienc., Bd. 19, 1879, bezüglich der anderen Arbeiten vergl. Oppel, Handb.
50. Kolster: Über die Magenschleimhaut von *Centrophorus granulosus*. Anat. Hefte, 101, 1907.
51. Kankato: Beitrag zur Frage des mikrochemischen Nachweises des Glykogens. Pflügers Arch., Bd. 127, 1909.
52. Kultschitzky: Zur Frage des Baues des Darmkanals. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 49, 1897.
53. Langley: Vergleiche das Verzeichnis der Arbeiten dieses Autors bei Oppel.
54. Lubarsch: Glykogendegeneration. Lubarsch, Ergebn., Bd. I, 1895.
55. Derselbe: Über die Bedeutung der pathologischen Glykogenablagerung. Virchows Arch., Bd. 183, 1905.
56. Meillère und Löper: Repartition et dosage du glycogène etc. C. R. S. d. B., 1901.
57. Metzner: Absonderung und Herausbeförderung des Harns. Nagels Physiologie, Bd. II, 1907.
58. Derselbe: Die histologischen Veränderungen der Drüsen, daselbst.
59. Meves: Über Mitochondrien bzw. Chondriokonten in den Zellen junger Embryonen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 71, 1907.
60. Derselbe: Die Chondriokonten in ihrem Verhältnis zur Filarmasse Flemmings. Anat. Anz., Bd. 31, 1907.
61. Derselbe: Die Chondriosomen als Träger erblicher Anlagen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 72, 1908.
62. Derselbe: Zur Einigung zwischen Faden- und Granulalehre, daselbst, Bd. 75, 1910.
63. Noll und Sokoloff: Histologie der ruhenden und tätigen Fundusdrüsen. Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abt., 1905.
64. Nussbaum: Vergleiche das Verzeichnis der Arbeiten dieses Autors bei Oppel.
65. Ogneff: Einige Bemerkungen über das Magenepithel. Biol. Zentralbl., Bd. 12, 1892.
66. Oppel: Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie, 1900.
67. Derselbe: Ergebnisse der Anatomie u. Entwicklungsgeschichte, 1902—1906.
68. Derselbe: Referat in Schwalbes Jahresbericht.
69. Derselbe: Über eine zweite Zellart in den Brunnerschen Drüsen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 76, 1910.
70. Oppenheimer: Handbuch der Biochemie, 1909.
71. Pirone: Recherches sur la fonction sécrétoire des cellules glandulaires gastriques. Zeitschr. f. allgem. Phys., Bd. 4, 1901.
72. Regaud: Sur les formations mitochondriales et diverses espèces cellulaires. Compt. Rend. Associat. d. Anat. Marseille 1908.
73. Derselbe: Participation du chondriome a la formation des grains etc. Compt. Rend. Soc. d. Biol., Bd. 66, 1909.

74. Reuter: Ein Beitrag zur Frage der Darmresorption. Anat. Hefte 66, 1902 und Anat. Anz., 1901.
75. Rollett: Vergleiche das Verzeichnis der Arbeiten dieses Autors bei Oppel.
76. Schäppi: Über den Zusammenhang der Epithelzellen des Darms. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 69, 1907.
77. Schmidt: Beitrag zur normalen und pathologischen Histologie einiger Zellarten der Schleimhaut des menschlichen Darmkanals. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 66, 1905.
78. Schmidt, Gustav: Über die Resorption von Methylenblau durch das Darmepithel. Pflügers Arch., Bd. 113, 1906.
79. Schiele: Das Glykogen in normalen und pathologischen Epithelien. Bern, Diss. 1880.
80. Schmorl: Untersuchungsmethoden, 4. Aufl., 1907.
81. Simon: Über das mikroskopische Verhalten des Glykogens in normalen menschlichen Schleimhäuten. Diss., Königsberg 1901.
82. Stöhr: Lehrbuch der Histologie; das Verzeichnis der anderen Arbeiten bei Oppel.
83. Schütz: Beitrag zur Histologie des menschlichen Magens. Arch. f. Verdauungskrankheiten, Bd. 14, 1908.
84. Schultze, O.: Über die Genese der Granula in den Drüsenzellen. Anat. Anz., Bd. 38, 1911.
85. Derselbe: Neue Methoden der histologischen Aufhellung und korrodierenden Technik usw. Verh. d. physikal.-med. Gesellsch. in Würzburg, N. F., Bd. 6, 1910 und Zeitschr. f. mikr. Technik, 1910.
86. Vermaat: Untersuchungen über das Oberflächenepithel des Magens. Bern, Diss. 1904/5.
87. Zillenbergl: Fortgesetzte Untersuchungen über die Verhältnisse des Darmepithels usw. Zeitschr. f. Biol., 52, 1909.
88. Zimmermann: Beitrag zur Kenntnis einiger Drüsen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 52, 1898.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel XIV.

- Fig. 1. Magen vom Frosch; Konservierung in Alkohol absolutus; Hämatoxylin (Delafield) und Bestsches Karmin. — Die Oberflächenepithelien enthalten in den Oberenden Glykogengranula.
- Fig. 2. Magen vom Frosch; Konservierung und Tinktion wie bei Fig. 1. Die Glykogengranula nehmen die über und unter den Kernen gelegenen Abschnitte der Zellen ein, während die Oberenden frei von solchen Granula sind.

- Fig. 3. Magen vom Frosch; Konservierung und Tinktion wie bei Fig. 1. Die an der Übergangsstelle vom Ausführungsgang zum Drüsenkörper gelegenen Zellen — die sogenannten Halszellen — enthalten grössere intensiv gefärbte Granula, während die Zellen des Ausführungsganges solche nicht aufweisen. Dagegen enthalten die Drüsenzellen im Anfangsteil der eigentlichen Drüse feine Glykogengranula.
- Fig. 4. Magen des Frosches; Konservierung in Sublimat; Tinktion mit Hämatoxylin und Mucikarmin, die Oberenden der Zellen enthalten feine Mucingranula.
- Fig. 5. Magen der Katze; Konservierung und Tinktion wie bei Fig. 1; die Oberenden der Epithelien der Oberfläche und des Ausführungsganges mit Glykogengranula erfüllt. Dieselben lagen so dicht, dass sie nur mit stärkeren Vergrößerungen zu erkennen waren.
- Fig. 6. Magen der Katze; Konservierung und Tinktion wie bei Fig. 1; Durchschnitt durch einen Drüsenschlauch der Magenschleimhaut; Glykogengranula führende Belegzellen.



Aus dem Zoologischen Institut der Universität zu Berlin.

## Über Genesis und Morphologie der roten Blutkörperchen der Vögel.

Von

Dr. Wilhelm Venzlaff.

Hierzu Tafel XV und 3 Textfiguren.

### I. Teil.

## Über die Genesis der roten Blutkörperchen der Vögel.

### Einleitung.

Das Knochenmark der Vögel ist schon häufiger Gegenstand der Untersuchung gewesen, wohl aus dem Grunde, weil sein Aufbau eine grosse Stütze der Auffassung von der heterogenen Entstehung der weissen und roten Blutkörperchen war. Es waren alle Forscher, welche dieses Organ in den Jahren 1870 bis 1892 untersuchten, Bizzozzero, Torre, Denys und van der Stricht, übereinstimmend zu dem Resultat gekommen, dass eine scharfe örtliche Trennung zwischen den Entstehungszentren der Leukozyten und denen der Erythrozyten bestände; die roten Blutkörper entstanden in den kapillaren Venen, die weissen ausserhalb der Gefässe im Markparenchym. Die Gefässe seien durch eine ununterbrochene Wand vom Zwischengewebe getrennt. Nur insofern differieren die genannten Autoren untereinander, als sie die Erythrozyten von verschiedenen Zellen ableiten. Bizzozzero und Torre lassen die roten Blutkörperchen aus einer kugeligen Zelle mit grossem Kern, schmalem, homogenem, mit Hämoglobin beladenem Plasmasaum hervorgehen; durch mitotische Teilung und Reifung entwickelt sich aus ihnen das fertige Element. Denys dagegen bezeichnet hämoglobinlose, von den weissen Blutkörpern jedoch deutlich unterschiedene Zellen, die in kontinuierlicher Schicht die Wände der Venenkapillaren bedecken, als Erythroblasten. Bizzozzero und Torre hatten diese Zellen als weisse Blutkörperchen angesprochen. Van der Stricht stellt

sich nun unter anderem in seinen Blutuntersuchungen die Aufgabe, diese Streitfrage zu entscheiden. Er spricht sich für die Auffassung Denys aus, da zwischen dessen Erythroblast und den roten Blutkörpern alle Übergänge aufzufinden seien. An der Auffassung, dass die Erythrozyten und Leukozyten artverschiedene Zellen sind, hält er jedoch fest, da in der Tat zwischen dem Markparenchym und den Gefässen keinerlei Verbindung bestände, diese beiden Entwicklungsreihen sich also schon durch die verschiedene örtliche Entstehung als durchaus heterogen dokumentierten. Diese im wesentlichen übereinstimmenden Resultate der genannten Autoren sind wohl der Grund, dass auf längere Zeit das Interesse an der Untersuchung des Knochenmarkes der Vögel erlischt. Erst als man auf Grund ausgedehnter Forschungen an anderen blutbildenden Organen zu Ergebnissen über die Verwandtschaft der roten und weissen Blutkörperchen kam, die mit den oben ausgeführten in Widerspruch standen, wendete man sich auch wieder der Untersuchung jenes Organs zu. Bei Milzuntersuchungen der niederen Wirbeltiere hatten viele Forscher für rote und weisse Blutkörper eine gemeinsame Mutterzelle gefunden. Giglio Tos (1897) gibt bei Petromyzonten an, dass sich in der Spiralklappe stets Zellen mit grossem Kern, homogenem Plasma, ohne Membran vorfänden, die sowohl Erythrozyten wie Leukozyten liefern. Das gleiche sagt Laguesse (1890) über eine Zelle von ähnlicher Beschaffenheit in der embryonalen Milz der Fische aus. Auch H. F. Müller (1889) und Phisalix (1902), die die Milz von Fröschen und Tritonen untersuchten, bezeichnen eine Zelle als Ausgangspunkt für alle Blutzellen. Nicht so einheitlich sind die Resultate, die beim Studium der embryonalen Leber gewonnen worden sind. Dieses Organ ist sehr früh der Sitz von Blutbildung. Van der Stricht gibt über ihren Aufbau folgende Schilderung: Nach einem primitiven Stadium, in welchem sich die Leber nur in geringem Maße an der Blutbildung beteiligt, wird die Möglichkeit, Blutzellen zu bilden, dadurch sehr erhöht, dass im Innern der Leberzellenstränge ein sekundäres Venenkapillarnetz auftritt, in dem sich eingeschwemmte Jugendformen schnell vermehren. Sie bilden Inseln, deren Randzellen sich zu einem Grenzhäutchen umwandeln. In diesen Blutnestern entstehen rote und weisse Blutkörper nebeneinander, doch lassen sich beide Entwicklungsreihen auf

Grund der Plasmabeschaffenheit deutlich unterscheiden. Diese letzte Behauptung bestreitet *Kostanecki*: nach ihm gibt es zwischen Leukoblasten und Erythroblasten alle Übergänge. *Saxer* (1896), der die allerersten Stadien der Leber studiert hat, leitet die Blutzellen von farblosen „Wanderzellen“ ab, die überall im Bindegewebe vorkommen und von dort in die Leberanlage eindringen. *Howell* lässt ebenfalls aus den Zellsträngen der embryonalen Leber weisse und rote Blutkörper hervorgehen und analogisiert diese Stränge mit denen des Knochenmarks. Was das Knochenmark der Säuger anbetrifft, so erscheinen hier vor allem die Mitteilungen wichtig, welche *F. Weidenreich* in seinem Referate über die roten Blutkörper gibt. Nach ihm sind die Zellnester des Knochenmarks die eigentlichen Herde der Blutbildung: sie stellen solide Anhängsel der Venenkapillaren dar, die dort keine endotheliale Abgrenzung erkennen lassen. Hier werden weisse und rote Blutkörper nebeneinander produziert, jedoch lassen sich beide Entwicklungsreihen von der Stammzelle ab gut verfolgen. Dies Ergebnis verwendet *Weidenreich* zur Deutung der Verhältnisse im Knochenmark der Vögel. Es scheint, als ob die Leukoblastenhaufen den Zellnestern der Säuger entsprächen. Die Venen besäßen auch hier keine scharfe Abgrenzung gegen das Parenchym und die bisher nur als Leukoblasten bezeichneten Zellen schoben auch die Erythroblasten in die Gefässe ab. Nach dieser Literaturübersicht scheint es nicht mehr zweifelhaft, dass die Verhältnisse im Vogelmark verkannt worden sind und dass sich auch hier für die Erythrozyten und Leukozyten eine gemeinsame Stammzelle nachweisen lassen dürfte. Diese Aufgabe zu lösen hat kürzlich *Wera Dantschakoff* unternommen. Die Autorin kommt jedoch zu einem ganz anderen Resultat, als es *Weidenreich* skizziert hat. Nach ihr ist nicht die Leukoblastenhaufen zusammensetzende Zelle, sondern der grosse Lymphozyt die gemeinsame Stammzelle der Erythrozyten und Leukozyten. Er entsteht in der embryonalen Periode aus dem kleinen Lymphozyten und bleibt von da ab als selbständiges Element erhalten: ist er einmal vorhanden, so braucht er im erwachsenen Mark nicht mehr aus dem kleinen Lymphozyten heranzuwachsen, sondern erhält sich fortgesetzt durch Teilungen. In den Venen und im Parenchym liegt er regellos verteilt. Die Zellen der Leukoblastenhaufen spielen keine Rolle bei der Blutbildung.

Ich habe mir im ersten Teil meiner Arbeit die Aufgabe gestellt, zu prüfen, welche der beiden hier kurz angegebenen Ansichten die richtige ist. Ich muss mich durchaus für die Weidenreichs entscheiden und werde nach meinen Darstellungen meine Gegengründe gegen die Auffassungen Dantschakoffs geltend machen.

### **Beschreibung der Technik.**

Ich untersuchte das Knochenmark des Femurs und der Tibia von ausgewachsenen Tauben. Die Knochen wurden durch kurze, nicht zu kräftige Schläge eingespalten und dann mittels einer spitzen Präpariernadel die abgespaltenen Stücke vorsichtig entfernt. Es gelang mir auf diese Weise in den meisten Fällen, das ganze Mark mit Ausnahme der in den Epiphysen steckenden Teile unbeschädigt aus der Knochenhöhle herauszunehmen. Man muss jedoch darauf achten, dass man nicht zu seinen Untersuchungen das Knochenmark von Tauben verwendet, die längere Zeit in engen Räumen gefangen gehalten worden sind. Bei diesen füllt sich nämlich von den Wandungen her die Knochenhöhle allmählich mit spongiösem Knochen aus, denn es sinkt natürlich in der Gefangenschaft der Bedarf an roten Blutkörperchen, so dass das Knochenmark zum Teil seiner Funktion überhoben wird und die Knochenhöhle teilweise mit anderem Material ausgefüllt wird. Bei solchen Tauben ist es ausgeschlossen, das Mark unbeschädigt aus der Höhlung zu entfernen. Vor der Entnahme wurde bei einigen Stücken von der Aorta descendens eine Injektion mit chinesischer Tusche vorgenommen. Es wurde unter möglichst geringem Druck solange injiziert, bis in der Vena iliaca externa Tusche auftauchte; dies dauerte etwa 5—7 Minuten. Es empfiehlt sich nicht, eine Veneninjektion ins Knochenmark vorzunehmen, etwa von der Vena iliaca externa aus. Diese Injektionsrichtung hat den Nachteil, dass die Tusche von den weiten, zartwandigen Venenkapillaren in die engen Arterienkapillaren übergehen muss, so dass leicht eine Stauung der Tusche und Zerreissung der dünnen Venenwände eintreten kann. Bei der umgekehrten Injektionsrichtung wird der Zufluss in die venösen Kapillaren durch die sehr engen, dickwandigen, arteriellen reguliert, so dass Extravasate ausgeschlossen sind. Ich nahm Fixierungen mit Hermannscher, Flemmingscher und

Zenkerscher Lösung vor. Die beiden ersten versagten vollständig, wohl aus dem Grunde, weil sie sich wegen ihres Gehalts an Osmiumsäure nicht zur Fixierung stark fetthaltiger Gewebe eignen. Die Zenkersche Lösung lieferte dagegen sehr gute Resultate. Ich fixierte mindestens 6 Stunden, wusch 24 Stunden in Wasser aus und brachte die Objekte durch die Alkoholstufen und Cedernholzöl in Paraffin. Zum Schneiden bettete ich sie in 62° Paraffin ein und konnte so Serien von 2—5  $\mu$  Stärke schneiden. Als Kernfarbe verwandte ich mit einer Ausnahme das Hansensche Hämatoxylin (Z. f. wiss. Mikr., 1905. Bd. 22). Verfolgt man nicht den Zweck, spezielle Teile der Zelle, etwa Zentren, zu färben, so hat das Hansensche Hämatoxylin bei gleichen Eigenschaften, tiefschwarze Farbe und sehr distinkte Färbung, wie das Heidenhainsche, doch vor diesem sehr angenehme Vorteile. Es färbt schon ausreichend bei minutenlanger (etwa 3) Einwirkung und überfärbt selbst noch nicht bei 1—2 Stunden langer Behandlung der Schnitte. Das Differenzieren fällt also fast fort. Ich färbte stets etwa 1 Stunde lang, wusch mit fließendem Wasser aus und tat dann die Schnitte noch 1 bis 2 Minuten in 1% Eisenoxydammoniakalaun. Je nach den Zwecken, die ich verfolgte, kombinierte ich diese Kernfärbung mit anderen Färbungen. Um den Verlauf der Gefäße zu studieren, behandelte ich die bis zum abs. Alk. gebrachten Schnitte 2 Minuten mit einer konzentrierten Lösung von Rubin S in abs. Alk. und überführte direkt in Xylol. Man erreicht so eine scharfe Färbung der Gefäße. Zur Untersuchung des Gefäßaufbaues verwandte ich die van Giesonsche Lösung und eine Resorcin-Fuchsinlösung nach Weigert ohne Kernfarbe. Zum Studium der Erythrozyten- und Leukozytenentwicklung färbte ich nach dem Hansenschen Hämatoxylin längere Zeit in schwacher wässriger Eosinlösung. Eine einwandfreie Verfolgung der Nukleolen in den Kernen der Erythro- und Leukoblasten konnte ich dadurch ermöglichen, dass ich in Ehrlichschem Hämatoxylin gefärbte Schnitte in Pikrinsäure differenzierte. Das Ehrlichsche Hämatoxylin ist eine sehr durchsichtige Kernfarbe, und nach der Differenzierung in Pikrinsäure färbt sich der Nukleolus viel heller als die Chromatinteilchen, so dass auf Grund dieser beiden Eigenschaften des Ehrlichschen Hämatoxylins das Erkennen selbst in sehr stark chromatinhaltigen Kernen möglich ist.



### **Das Gefäßsystem des Knochenmarks.**

Über den Verlauf der Gefäße des Knochenmarks der Vögel liegen bisher nur die Beobachtungen von Denys vor. Die Autoren, die nach ihm dieses Organ untersucht haben, nahmen wenig Interesse an dieser Frage, da ihnen die Entstehung der Blutkörperchen das Wichtigste bei ihren Arbeiten war. Sie begnügten sich damit, die augenscheinlich strenge Scheidung des Parenchyms von dem Lumen der Kapillarvenen zu konstatieren, obgleich damit die Möglichkeit der offenen Verbindung des Gefäßsystems mit dem Zwischengewebe nicht erschöpft war und eine genaue Durchforschung in dieser Hinsicht gewiss andere Resultate zutage gefördert hätte. Ehe ich nun dazu übergehe, meine eigenen Befunde wiederzugeben, möchte ich erst die Resultate Denys mitteilen, um mich auf Bekanntes stützen zu können.

Nach Denys geschieht die Versorgung des Knochenmarks mit Gefäßen durch die Arteria nutritia. Nachdem sie durch das Foramen nutritium ins Mark eingetreten ist, teilt sie sich in zwei Arme, die nach den Enden des Knochens zu verlaufen. Sie nehmen die Mitte der Höhlung ein und liefern auf ihrem Wege kleinere Zweige; an diese schliesst sich das arterielle Kapillarnetz. Die Kapillaren haben eine doppelt konturierte Membran mit langgestreckten Kernen. Sie sind sehr lang, geradlinig, teilen sich wenig und haben ein so enges Lumen, dass die roten Blutkörperchen gezwungen sind, eines nach dem anderen zu passieren. Sie sind selten und verlaufen immer im Parenchym. Den Venenkapillaren nähern sie sich stets unter rechtem Winkel. Diese sind vom Parenchym durch ein dünnes Häutchen getrennt, das aus einer Lage dünner Zellen besteht. Die Venenkapillaren werden weiter und ergiessen sich in die Zentralvene, welche die Arterie begleitet. Die Zentralvene hat den gleichen Aufbau wie die Venenkapillaren; sie übertrifft die Arterie an Lumen bedeutend und durchkreuzt die ganze Knochenhöhle. Die Arterie hat dicke, muskulöse und elastische Wände.

Wenn nun auch die Art, wie Denys den Verlauf der Arteria nutritia schildert, im wesentlichen das Prinzip der Verteilung trifft, nämlich dass die Arterie sich gleich nach ihrem Eintritt in Äste gabelt, die nach den Enden des Knochens zu verlaufen und auf ihrem Wege durch Abgabe von Ästen das Parenchym mit Gefäßen versorgt, so habe ich die Einzelheiten der Ein-



mündung und den weiteren Verlauf doch wesentlich anders, komplizierter als Denys gefunden. Auch in bezug auf den Aufbau der Gefässe, der Lage der Hauptvene und weitere Gefässeinmündungen habe ich andere Befunde mitzuteilen als Denys.

Die Hauptversorgung des Markes mit arteriellen Gefässen geschieht durch die Arteria nutritia, welche am Foramen nutritium in die Knochenhöhle eintritt. Dieses liegt bei der Taube am Femur an der Hinterseite des Knochens in der Mitte zwischen beiden Epiphysen, an der Tibia ebenfalls in der Mitte der Diaphyse, jedoch an der Aussenseite unter dem Fibularest. Am Femur stellt es einen die Knochenwand entweder senkrecht oder etwas schräg aufwärts durchschneidenden Kanal vor, an der Tibia ist dieser von oben nach unten gerichtet. Durch ihn mündet bei beiden sowohl die Arteria ein als auch die Vena nutritia aus. Die Arterie tritt unterhalb der Venenausmündung ein. Die nun einsetzende Verteilung der Arterie geht in den verschiedenen Fällen recht verschieden vor sich. Dies richtet sich anscheinend nach der Lage der Hauptvene und ihrer Ausmündung in bezug zu der Eintrittsstelle der Arterie. Liegen sich beide sehr nahe, so setzt sofort eine starke Verästelung der Arterie ein, hat sie dagegen eine Strecke lang zu laufen, ehe sie an die Hauptvene herantritt, so geht die Verzweigung erst später vor sich.

Ich untersuchte zwei Einmündungen in die Femurhöhle genau. Ich fertigte 5  $\mu$  dicke Schnitte an, zeichnete die mit dem Zeichenapparat aufgenommenen Schnitte, in denen wichtige Verzweigungen vor sich gingen, in den natürlichen Abständen nach einer gewählten Einheit perspektivisch übereinander und erhielt durch Verbindung der Schnitte die plastisch gezeichneten Figuren 1 und 2, die den Verlauf der Arterien und der Hauptvene in der Nähe des Foramen nutritium zeigen. Bei Fig. 2 zeichnete ich in grösseren Abständen einen Schnitt ein, um die Veränderung der Lage der Gefässe im Knochenmark zu demonstrieren. Trotz der verschiedenen Bilder, die ich so erhalten habe, lassen sich jedoch beide auf das gleiche Prinzip zurückführen. Die Hauptgefässversorgung der oberen Hälfte des Markes geschieht durch zwei Arterienzweige, die der unteren durch einen Zweig. Die anderen von der eintretenden Arterie abgehenden Äste sind entweder von vornherein klein und lösen sich bald in die Kapillaren

auf, oder sie verlieren sich trotz beträchtlicher Grösse sehr bald im Parenchym. Die drei Hauptäste der Arterie begleiten die grosse Vene eine Zeitlang, die oberen etwa ein Viertel des Weges bis zu dem Ende der Markhöhle, der untere noch länger als die oberen. Sie geben auf diesem Wege Zweige der verschiedensten Stärke ab, biegen dann von der Vene ab und verästeln sich mehr und mehr im Parenchym. Man kann auf Grund



Fig. 1.

dieses Verlaufes der Arterien bei einem Schnitt durchs Mark recht gut an der Stärke der Arterien und ihrer Lage zur Hauptvene abschätzen, in welcher Entfernung von der Einmündung der Schnitt getroffen hat. Die Verästelung setzt von vornherein stark ein. Merkwürdig erscheint dabei, dass in der Nähe des Foramen nutritium grössere Arterienzweige vereinzelt quer durch die grosse Vene schneiden, um sich auf der anderen Seite sofort stark zu verästeln. Die grösseren Arterien des Markes machen häufig den Eindruck, als ob sie nicht aus der Verzweigung der einmündenden Arterie hervorgegangen sind, sondern selbständige Gefässe sind, die auf eine beliebige Art mit der Hauptarterie in Verbindung treten.

In Fig. 1, wo die Einmündung der Arterie direkt unter der Ausmündung der Hauptvene liegt, teilt sich die Arterie gleich in zwei, die Vene von entgegengesetzten Seiten umfassende Äste a und b. Es sind die Zweige, die die obere Partie des Markes mit Gefässen versorgen, deren weiterer Verlauf durchaus dem oben angegebenen Prinzip entspricht. Vom Zweig b geht horizontal ein Ast ab, der die Vene mit einem dicken Halbring umfasst, aus dem nach oben zwei rasch an Stärke abnehmende und bald verschwindende Äste d und e entspringen. Von dem in der Figur nach vorn gelegenen Ast geht ein Zweig ab, der in die Arterie c einmündet, welche die Gefässe für den unteren Teil des Markes liefert. Die sonst in die Figur eingezeichneten kleinen Arterien sind nur für die unmittelbare Umgebung der Einmündung der Gefässe von Belang, sie lösen sich schnell in das Kapillarnetz auf.

Fig. 2 zeigt klarer das oben angeführte Prinzip der Gefäßversorgung. Hier mündet die Arterie eine Strecke weit von der Hauptvene entfernt in das Mark ein. Eine Zeitlang läuft sie am Rande des Markes entlang und erreicht die Vene erst oberhalb ihrer Ausmündung. Sie teilt sich dann in zwei Äste, von denen

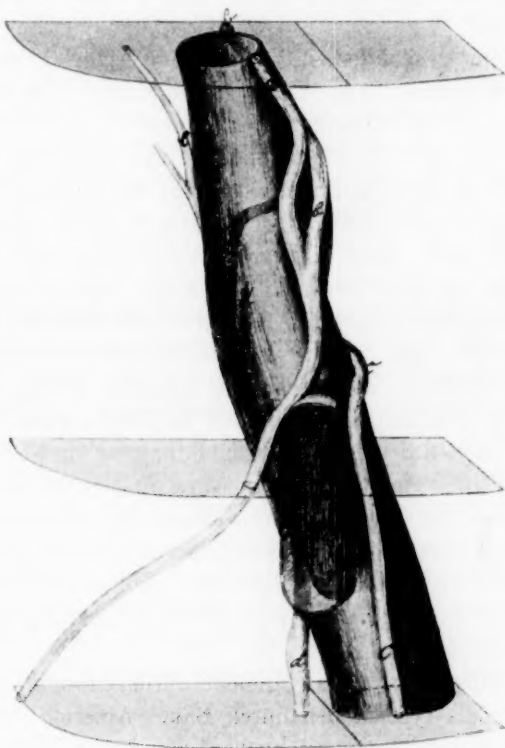


Fig. 2.

der eine sich mit dem vom unteren Teil des Markes kommenden Gefäß c vereinigt. Die beiden so entstandenen Zweige, die Hauptgefäße a und b des oberen Teils, entfernen sich allmählich voneinander und laufen an entgegengesetzten Seiten der Vene entlang; ihre weitere Verzweigung geht wie bei den in Fig. 1 beschriebenen Gefäßen vor sich. Auch in Fig. 2 ist wieder das Auftreten umfangreicher Gefäße d und e zu bemerken, die schnell an Grösse abnehmen und sich im Parenchym auflösen

und auch nur durch enge Äste mit der zuführenden Arterie in Verbindung stehen. Das Verhalten der grossen Vene ist hier in Fig. 2 auch ein anderes als in Fig. 1. Dort bleibt sie während ihrer Ausmündung in demselben Quadranten der Serienschritte liegen, hier geht sie von einem von der Einmündung der Arterie entfernt liegenden Quadranten in den dieser Einmündung zunächst liegenden über.

Aus dem geschilderten Verlauf der Arterien erhellt, dass bis in die Epiphysen nur kleine Zweige der Arteria nutritia gelangen. In ihnen, besonders den oberen, ist jedoch das Blutkörperchen bildende Gewebe besonders stark entwickelt, und dem Gefässmangel, welcher durch die geringe Versorgung jener Teile der Markhöhle durch Zweige der Arteria nutritia entsteht, wird dadurch begegnet, dass stärkere Arterien an den Epiphysen durch Löcher der Knochenwand ins Mark einmünden. An der Diaphyse beschränkte sich das Eintreten von Arterien auf kleine bis  $10\ \mu$  grosse Äste, welche in den Haverschen und Volkmannschen Kanälen verlaufen; die Arterien an den Epiphysen stehen der Arteria nutritia nicht viel an Stärke nach. Ihre Zahl sowohl wie auch der Ort ihrer Einmündung ist variabel, konstant ist nur eine Gefässöffnung in der Incisura intercondyloidea femoris. Hier mag auch im Gegensatz zu anderen Öffnungen der Austritt einer Vene aus dem Mark stattfinden; bei allen anderen Öffnungen (natürlich mit Ausnahme des For. nut.) handelt es sich nur um Austritt von Venenkapillaren, wie eine Untersuchung ihrer Wand an den Austrittsstellen zeigt.

Der Aufbau der Arterie gleicht durchaus dem von andern Objekten her als typisch bekannten Bau. Arterien bis zu etwa  $20\ \mu$  herab haben eine aus längsverlaufenden Zellen zusammengesetzte, bindegewebige Adventitia, die stark mit elastischen Fasern durchsetzt ist, eine aus quergelagerten, glatten Muskelzellen aufgebaute Media und eine Intima, die aus längsverlaufenden, kammartig in das Lumen hineinragenden, spindelförmigen Zellen besteht. Media und Intima sind durch ein feines Häutchen getrennt. Unter diesem liegt bei grösseren Arterien eine dünne Schicht, welche sich aus elastischen Fasern zusammensetzt. Vereinzelt tauchen auch zwischen den Muskelzellen diese Elemente auf. Bei Arterien, die keine Adventitia haben, fehlt jede Spur elastischer Fasern. Die Arteria nutritia hat bei ihrem Eintritt ins Mark

etwa die Stärke von 80—90  $\mu$  und besitzt eine 11  $\mu$  starke Adventitia und eine ebenso dicke, 4 Zellen breite Media. Bei Gefässen von 20  $\mu$  ist die Adventitia verschwunden, die Media nur noch 4—5  $\mu$  dick und 2 Zellen breit. Sind die Gefässe bis zu einer Stärke von 8—10  $\mu$  herabgesunken, so verliert sich auch die Media und bei 7  $\mu$  haben wir es nur noch mit echten Kapillaren zu tun. Ihr Durchmesser sinkt bis auf 3  $\mu$  herab, mit einem Lumen von 1  $\mu$ . An den Kapillaren ist nur noch die Intima erhalten, deren Kerne in unregelmässigen Abständen im Lumen auftauchen. Nach aussen umgibt die Intima stets ein feines, deutlich färbbares Häutchen. Von Zeit zu Zeit tauchen nach aussen vom Häutchen den Kapillaren eng anliegende Bindegewebszellen auf, die das Gefäss umspinnen. Die Kapillaren sind sehr lang, im Durchschnitt 5—600  $\mu$ , im Parenchym sehr häufig, ziemlich stark verzweigt und anastomosieren untereinander. Andere als Kapillaranastomosen konnte ich nicht auffinden. Die Verfolgung der Kapillaren, die natürlich nur mit Ölimmersion geschehen kann, bereitet auf Grund dieser Eigenschaften grosse Schwierigkeiten. Dazu kommt, dass eine Ortsfixierung im aktiven Mark ausserordentlich schwierig ist, denn das Parenchym sieht überall gleichmässig aus und die Umrisse der einzelnen Stellen wechseln von Schnitt zu Schnitt. Man erleichtert sich die Verfolgung der Kapillaren wesentlich, wenn man sie an gehungertem Mark vornimmt. Hier verschwindet ein grosser Teil der Leukozyten, so dass die Kapillaren sehr gut sichtbar werden, und man unter Zuhilfenahme des durch ein Mikrometer-Okular gemessenen Abstandes von grösseren Gefässen eine einwandfreie Verfolgung ermöglichen kann. Jedoch ist ein Minimum von 5  $\mu$  Schnittdicke erforderlich. Ich nahm die Gefässverfolgung an gehungertem Mark nicht vor, ohne mich durch einen Vergleich der grösseren Gefässe mit solchen des normalen Markes zu überzeugen, dass eine Hungerfrist von fünf Tagen keinerlei Veränderung an den Gefässen hervorruft. Die Arterienkapillaren gehen restlos in die Venenkapillaren über. Es findet keine Auflösung der Kapillaren im Parenchym statt, wie man es bei anderen Blutzellen liefernden Organen nachweisen konnte. Der Übergang ist kein allmählicher, unmerklicher, sondern ein scharf abgesetzter, und zwar geht das die Arterienkapillaren umspannende Häutchen in die Venenkapillarwand über.



Bevor ich nun zu der Beschreibung der letzteren übergehe, möchte ich noch einige Bemerkungen über Teilungen von Arterien machen und zwar aus dem Grunde, weil ich in allen Handbüchern der Gewebelehre keinerlei Notizen über diesen Punkt finden konnte. Bei Teilungen der Arterien, die noch Media und Intima besitzen, ist es stets die Media, welche die Teilung aktiv durchführt; alle anderen Schichten machen nur die sich abspielenden Veränderungen mit. Es treten in der Media, die sonst nur aus quergelagerten, glatten Muskelzellen besteht, schräg längsverlaufende Zellen auf, so dass in das Gefässlumen von sich gegenüberliegenden Stellen kleine Vorsprünge hineinragen. Die schräg gelagerten Elemente mehren sich und gehen allmählich in längsverlaufende über. Die Vorsprünge werden grösser und grösser und verschmelzen schliesslich. In dem Maße, wie die so entstandene Brücke breiter wird, machen wieder die längsverlaufenden Zellen allmählich queren Elementen Platz, und die Adventitia dringt von aussen her allmählich in die Brücke ein. Sie spaltet sie in zwei Hälften und die Teilung ist vollzogen. Bei den Kapillaren, die keine Media mehr besitzen, wird die Teilung durch eine unvermittelt quer durchs Lumen schneidende Zelle veranlasst. Da sofort zu beiden Seiten dieser Zelle Intimazellen auftreten, kann sie kaum zu jener Schicht gehören, sondern ist wohl eine jener den Kapillaren von aussen anliegenden Bindegewebszellen. Eine solche Kapillarteilung spielt sich innerhalb einer Strecke von 10—15  $\mu$  ab; die Teilung grösserer Arterien richtet sich nach ihrer Grösse; ich verfolgte Teilungen von 80  $\mu$ .

Wie schon erwähnt, gehen alle Arterienkapillaren in die Venenkapillaren über; das die ersteren umgebende Häutchen wird zur Venenkapillarwand. Die Venenkapillaren unterscheiden sich wesentlich von arteriellen Kapillaren. Sie sind im Gegensatz zu diesen sehr weit, im Mark ausserordentlich stark entwickelt, wo sie sehr reich verzweigte miteinander anastomosierende Hohlräume bilden. Ihre Wand besteht aus einem zarten Häutchen, im Gefässlumen tauchen vereinzelt die es bildenden Zellen auf. Auch an die Venenkapillaren legen sich von aussen Bindegewebszellen, so dass der Unterschied im Aufbau gegen die arteriellen Kapillaren in der Hauptsache in der schwach entwickelten Innenschicht der Vene besteht. Bis zur Einmündung in die Hauptvene behalten die Kapillaren den beschriebenen Wandaufbau. Die



Hauptvene, die fast die ganze Knochenhöhle durchläuft, ist von den früheren Autoren Zentralvene genannt worden. Der Name ist nicht recht zutreffend, denn auf einem Drittel ihres Weges, am Foramen nutritium, liegt sie nichts weniger als zentral: diese Lage nimmt sie erst in dem obersten und untersten Teil der Knochenhöhle ein. Denys schreibt ihr den gleichen Wandaufbau wie den Kapillaren zu. Das ist jedoch nicht der Fall. Noch in den obersten Teilen des Markes, wo sie an Grösse beträchtlich im Vergleich zu den mittleren Teilen abgenommen hat, zeigt sie deutlich jene drei, allen Venen zukommenden Schichten, Intima, Media, Adventitia. Die Intima ist sehr zart und geht in die Venenkapillarwand über. Auch Media und Adventitia sind schwach entwickelt: die Wandstärke erreicht nur eine obere Grenze von 9  $\mu$ . Hier im Knochenmark liegt also der seltene Fall vor, dass sich bei den Venen nicht während der Abstufung bis zu den Kapillaren die Schichten der Wandungen allmählich verlieren, sondern Kapillaren direkt in eine vollständig entwickelte Vene einmünden. Selbst bei sehr grossen Lumen kapillarer Venen wie sie zuweilen nahe an der Hauptvene vorkommen, ist nie Muskulatur oder adventitiaartig entwickeltes Bindegewebe vorhanden. Diese Eigentümlichkeit findet ihre Erklärung leicht in der Funktion des Knochenmarks. Die Venenkapillaren sind die Stätten der Bildung roter Blutkörperchen, und da das Knochenmark fast ausschliesslich die Blutbildung besorgt, ist eine reiche Entwicklung des Venenkapillarnetzes in ihm erforderlich. Für Übergänge im Verlauf der Venen ist daher kein Raum gelassen.

Das Lumen der Venenkapillaren ist im allgemeinen lückenlos gegen das Parenchym abgeschlossen. Offene, präformierte Verbindungen zwischen beiden bestehen nur an den Stellen des Parenchyms, die durch ihren Aufbau und ihre Form eine Ausnahmestellung gegenüber den anderen Teilen einnehmen, das sind die von früheren Autoren als Leukoblastenhaufen oder Herde lymphadenoiden Gewebes bezeichneten Partien des Markes. Diesen, bei jedem Schnitt durch aktives Mark in die Augen fallenden Stellen hat man bis vor kurzem recht wenig Aufmerksamkeit geschenkt, obwohl sie es verdienten, weil ihre Gestalt und ihr Aufbau sich wesentlich von dem übrigen Parenchym unterscheidet. Während dieses, ohne je regelmässige Form anzunehmen, die

Räume zwischen den Venenkapillaren ausfüllt, zeigen die Leukoblastenhaufen stets annähernd kugelige Gestalt. Bindegewebige Elemente sind in ihnen sehr selten, erst am Rande tauchen Zellen auf, die die kugelige Oberfläche umfassen. Ebenso selten verlaufen in ihnen Gefässe, seien es Arterien oder Venenkapillaren: die ersteren verlaufen meist nur am Rande, die letzteren biegen um sie herum. Ich verfolgte nun durch Serienschritte das Verhalten der Venenkapillaren am Rande jener Leukoblastenhaufen und konnte konstatieren, dass an jedem die Venenwand an einer Stelle eine Auflösung erleidet. Fig. 1, Taf. VX zeigt, wie an das in der Zeichnung rechts gelegene Lymphknötchen (so will ich aus später anzuführenden Gründen von jetzt ab die Leukoblastenhaufen nennen), das seiner Grösse wegen nicht im entferntesten in die Zeichnung hineinging, eine Venenkapillare herantritt und wie hier eine Auflösung der Venenwand vor sich geht, so dass die Zellen des Lymphknotens ungehindert ins Venenlumen eindringen können. Die Venenwand ist bis zu der mit einem Kreuz bezeichneten Stelle fest und würde nur einen gewaltsamen Durchtritt gestatten. Von jener Stelle ab biegt sie jedoch ins Lymphknötchen hinein und löst sich dort auf. Es fehlt weiter abwärts jegliche das Venenlumen abschliessende Wand, so dass die Zellen hier eindringen können, und dass sie es tun, beweisen die leeren Maschen der Retikulumzellen und die den Elementen des Lymphknötchens durchaus gleichenden Zellen des unteren Teiles der Vene. In der Zeichnung oben links besteht noch eine kleinere gleichartige Öffnung am Lymphknoten, der sich nach links an die Zeichnung anschliesst. Ein weiterer Beweis dafür, dass es sich hier wirklich um eine offene Stelle in der Venenwand handelt, ist das Verhalten der chinesischen Tusche an solchen Stellen. Verhältnismässig weit von der Öffnung entfernt kann man noch Tuschepartikelchen wahrnehmen, die nach der Öffnung zu stärker und stärker auftreten. Um Extravasate kann es sich hier nicht handeln, da an keinen anderen Stellen Tuscheteilchen im Parenchym wahrgenommen werden können.

### **Die Entwicklung der Erythrozyten.**

Wenn ich in diesem Abschnitt eine ausführliche Darstellung der Entwicklung der roten Blutkörperchen gebe, die schon von mehreren Autoren eingehend behandelt worden ist, so geschieht

es, um den Nachweis zu führen, dass eine einwandfreie Ableitung der Erythrozyten von der Zelle möglich ist, die ich als Stammzelle ansprechen möchte, und um die schon meist bekannten Entwicklungsvorgänge in eine zeitlich geordnete Reihe zu bringen.

Das in letzter Linie die Blutzellen liefernde Gewebe des Knochenmarkes sind die so reichlich (in einem Schnitt bis zu acht an der Zahl) im aktiven Mark vorhandenen Lymphknötchen, deren eigenartige Stellung ich schon auf S. 389 charakterisiert habe. Die überwiegende Zahl der die Lymphknötchen zusammensetzenden Zellen sind kleine, etwa  $5-6\ \mu$  grosse Zellen mit relativ grossen Kernen, die bald chromatinarm, bald reichlicher mit Chromatin versehen sind und abgesehen von den unten angeführten Ausnahmen mindestens einen Nukleolus aufweisen, der Zelleib ist feingekörnelt, von feinen Fäden durchzogen und basophil. Die Zellen gleichen also vollkommen jenen Elementen des Blutes und der Lymphe, die als kleine Lymphozyten bezeichnet worden sind. Auf Grund dieser Identifizierung gebrauche ich die Bezeichnung Lymphknötchen. Doch noch andere Merkmale berechtigen dazu, diese Lymphknötchen des Knochenmarkes vollkommen jenen schon seit langem so bezeichneten Teilen der Milz gleichzustellen. Zwischen den Lymphozyten zerstreut liegen grössere, mit Hämatoxylin sich pyknotisch färbende Körper, die von degenerierten Lymphozyten herrühren. Die Degenerationssymptome zeigen sich schon bei etwa  $3\ \mu$  grossen Zellen, ihr Kern ist stark chromatinhaltig und besitzt keinen Nukleolus mehr, wie denn überhaupt nur die Zellen im Lymphknötchen keinen Nukleolus aufweisen, die schon Degenerationserscheinungen zeigen. Im weiteren Verlauf wird das Chromatin im Kern immer dichter, bis er sich schliesslich pyknotisch färbt. Zuweilen findet dann eine Aufteilung in Schollen statt, ohne dass jedoch die Kernmembran aufgelöst wird. Die Zelle schrumpft bei dem ganzen Vorgang erheblich, so dass schliesslich nur noch ein kleiner schwarzer Fleck übrig bleibt. In grösserer Anzahl wie die tingiblen Körper sind bis  $14\ \mu$  grosse Zellen vorhanden, die ebenfalls mit dem kleinen Lymphozyten durch alle Übergänge verbunden sind. Ihr Kern ist gross, chromatinarm, mit einem grossen Nukleolus, ihr Plasma bei einzelnen fast hyalin, bei anderen undurchsichtig und stark basophil. Es sind die von anderen Autoren als Lymphoblasten bezeichneten Zellen. Es ist

nun natürlich nicht durch den blossen Anblick eines Lymphknötchens zu entscheiden, ob diese grossen Zellen, in denen sich vorzugsweise die häufig wahrnehmbaren Mitosen dieses Teils des Parenchyms abspielen, die kleinen Lymphozyten liefern, oder ob die grossen aus den kleinen Lymphozyten heranwachsen und dann eine grössere Teilungsfähigkeit entwickeln. Hier muss man seine Zuflucht zu der embryonalen Entwicklung nehmen. Entstehen dort zuerst grosse Lymphozyten und dann die kleinen, dann könnte man die erwähnten grossen Zellen als Lymphoblasten bezeichnen. Nun ist jedoch nach den Untersuchungen von Dantschakoff im embryonalen Mark das Gegenteil der Fall, die grossen Lymphozyten entstehen aus den kleinen, und man ist daher eher berechtigt, die grossen Zellen als herangewachsene kleine Lymphozyten mit vermehrtem Teilungsvermögen zu betrachten, als umgekehrt die kleinen von den grossen Lymphozyten abzuleiten. Ich kann daher nicht recht verstehen, wie Dantschakoff jene Zellen als Lymphoblasten anspricht, obwohl sie für das embryonale Mark ihre Entstehung aus den kleinen Lymphozyten nachweist und auch zwischen ihnen und den im Parenchym liegenden grossen Lymphozyten keinerlei Unterschiede auffinden kann, ja beide an einer Stelle direkt identifiziert.

Durch Wachsen der Lymphknötchen werden Lymphozyten in allen Grössen durch die S. 390 beschriebenen Öffnungen in die Venenkapillaren geschoben und beginnen hier, sich zu roten Blutkörpern umzubilden. Diese Entwicklung fängt bei vielen Lymphozyten damit an, dass sie zu grossen Lymphozyten heranwachsen, was leicht an dem häufigen Vorkommen dieser Zellart in den Venen im Vergleich zum Lymphknötchen erkannt werden kann. Doch ist dieser Schritt für die Entwicklungsreihe nicht durchaus nötig, alle jetzt anzuführenden Prozesse spielen sich an allen Lymphozyten der verschiedensten Grösse ab. Bis zur Entwicklung zum reifen Erythrozyten gehen nun an der Stammzelle folgende wichtige Veränderungen vor sich: Das Zellplasma wird hyaliner, der Kern häuft mehr Chromatin in sich an und streckt sich in einer Richtung, der Nukleolus verschwindet, die Rindenschicht der Zelle wird deutlich färbbar, in der Zelle entsteht Hämoglobin und schliesslich bildet sich die typische Gestalt des reifen Blutkörperchens aus.

Die zuerst genannten Veränderungen, bis zum Verschwinden des Nukleolus, halten keine bestimmte Reihenfolge in ihrem Auftreten ein: sie setzen unabhängig voneinander ein, bald diese, bald jene Veränderung zuerst, jedoch ist eine gewisse Abhängigkeit voneinander unverkennbar, so dass z. B. eine Zelle, deren Kern schon eine starke Chromatinhäufung aufweist, nicht mehr undurchsichtiges Plasma besitzt. Gewöhnlich setzt die Hyalinisierung des Plasma zuerst ein, dem dann die Chromatinanhäufung im Kern folgt. Diese geht in der Art vor sich, dass das Chromatin zunächst an den Knotenpunkten des Kernnetzes auftritt und dort allmählich mehr und mehr zunimmt. Hierdurch erhält der Kern jene für die jungen Erythrozyten so typische Netzstruktur. Das Verhalten des Nukleolus ist bei den einzelnen Zellen sehr verschieden. Beschreitet ein grosser Lymphozyt mit seinem chromatinarmen Kern mit sehr grossem Nukleolus den Entwicklungsgang, so verschwindet allerdings der Nukleolus. Dagegen ist er bei den Zellen des Lymphknötchens, die nicht erst zum grossen Lymphozyten herangewachsen sind und ihre Entwicklung beginnen, noch sicher zu erkennen, wenn der Kern schon seine typische Netzstruktur aufweist. Es scheint mir daher, als ob das Verschwinden des Nukleolus mehr mit dem absoluten Alter der Zelle in den Venen als mit deren Entwicklungsgang zum Erythrozyten zu tun hat. Ich bin in dieser Annahme durch das Verhalten des Nukleolus in der Leukozytenreihe bestärkt worden. Ich möchte nur noch einmal hervorheben, dass mir meine bei der Beschreibung der Technik angeführte Färbemethode bei der Verfolgung des Nukleolus die besten Dienste geleistet hat; bei anderen Hämatoxylinen und anderer Behandlung des Ehrlichschen ist ein einwandfreies Erkennen des Nukleolus ausgeschlossen. Ganz regellos setzt die Streckung der Zelle ein, zuweilen schon ehe die Chromatinanhäufung beginnt, zum Teil erst, wenn die Zelle schon Hämoglobin enthält. Je hyaliner das Plasma wird, desto deutlicher färbbar wird die Zellrindenschicht, so dass man also bei diesen beiden Prozessen von einer unmittelbaren Abhängigkeit sprechen kann. Während dieser angeführten Umwandlungen wird sowohl die Zelle als auch der Kern im Verhältnis zur Zelle kleiner. Noch immer dokumentiert sich die verschiedene Grösse der Stammzelle aufs deutlichste, und sie ist es auch in letzter Linie, die die nicht unerheblichen Grössen-



schwankungen unter den reifen Erythrozyten veranlasst. Die Zellen, welche die bisher beschriebenen Umwandlungen aufweisen, sind in den Venenkapillaren häufig und zeigen eine beträchtliche Vermehrungsfähigkeit. Dass die Teilungsfiguren der hämoglobinelosen Zellen diesem Stadium und nicht etwa dem grossen Lymphozyten zukommen, beweist die stets deutlich färbbare Rindenschicht der sich teilenden Zelle; das Plasma des grossen Lymphozyten könnte bei Teilungen vollkommen hyalin werden, jedoch nicht bei diesem Vorgang eine deutlich färbbare Rindenschicht erwerben. Eine Teilung der grossen und kleinen Lymphozyten in den Venen konnte ich nicht auffinden.

Haben sich die beschriebenen Umwandlungen vollzogen, so beginnt im Plasma das Hämoglobin aufzutauchen. Weder ungefärbt, noch durch Färbung, etwa mit Eosin, lässt es sich früher nachweisen. Jedoch ist damit nicht entschieden, dass von jetzt ab erst die Hämoglobinausbildung stattfindet, oder ob nicht schon vorher dieser Farbstoff ausgebildet worden ist und nur wegen seiner geringen Färbkraft und wenigen Menge nicht erkannt werden konnte. Allerdings ist das letztere recht unwahrscheinlich, denn man trifft auf dieser Entwicklungsstufe viele Zellen, deren Plasma genau so weiss ist, wie das der Stammzelle. Das Hämoglobin ist von seinem ersten Auftreten an homogen im Plasma verteilt, weder nach dem Kern noch nach dem Rande zu, noch etwa an gewissen Stellen des Plasmas lässt sich eine stärkere Anhäufung des Farbstoffes erkennen. Man wird ihn daher als ein Elaborat des Plasmas selbst ansehen müssen. Die Chromatinanhäufung im Kern schreitet während der Hämoglobinausbildung weiter fort, geht jedoch nie bis zur Verklumpung; immer ist, wenn auch nur schwer, eine Struktur zu erkennen. Die Zellen dieses Stadiums zeigen eine starke Vermehrungsfähigkeit; die grösste Anzahl der in den Venen aufzufindenden Mitosen kommen ihnen zu. Für das Knochenmark der erwachsenen Vögel gilt also, dass die Vermehrungsfähigkeit der Erythroblasten wächst, je mehr sie sich in ihrer Entwicklung dem reifen Erythrozyten nähern. Sie erlischt meiner Meinung nach erst, wenn der Erythroblast ins Blut eingeschwemmt wird und hier die letzten Schritte zur Reifung ausführt, d. h. seine Rindenschicht stark verdickt und im Kern Verklumpung des Gerüstes einsetzt. Für den Verlust jener Fähigkeit durch die Aufhebung des halb sesshaften Zustandes



in den Venen spricht die Tatsache, dass im Gegensatz zum Mark, wo Teilung stark hämoglobinhaltiger Zellen so häufig stattfindet, im Blut erwachsener, normaler Vögel Mitosen von Erythrozyten so gut wie nie vorkommen. Bei meinen Zählungen, bei denen ich etwa 250 000 rote Blutkörper Stück für Stück durchsehen musste, bin ich ein einziges Mal auf einen sich teilenden Erythroblasten gestossen. Was das Absterben der Erythrozyten anbetrifft, so kann ich hier die Befunde Pfitzners, so weit sie in dieser Frage reichen, durchaus bestätigen. Das Chromatingerüst verklumpt, der Kernumriss wird zackig und zeigt häufig an seinen Polen kleine stiftförmige Fortsätze; der Kern wird sodann pyknotisch, büst dabei seine ellipsoide Gestalt ein und wird zur Kugel oder Scheibe. Meinen Untersuchungen nach setzt sodann Schrumpfung des Kernes ein, die man soweit verfolgen kann, bis im Blutkörperchen nur noch ein winziger Fleck vorhanden ist. Ich halte es hiernach nicht für ausgeschlossen, dass ein vollständiger Schwund des Kernes eintritt. Kernlosen Fragmenten roter Blutkörper begegnet man häufig; man kann diesen jedoch leider nicht ansehen, ob sie durch Kernschwund oder durch Abschnürung von anderen Blutkörperchen entstanden sind. Die andere Art des Absterbens, die Pfitzner angibt, nämlich ein vollständiges Einbüssen der Färbbarkeit des Kernes, konnte ich bei der Anwendung des Hansenschen Hamotoxylyns nicht konstatieren. Über eine andere Art regelmässigen Erythrozytenunterganges, eine gewaltsame Beseitigung reifer Formen, möchte ich im nächsten Abschnitt im Zusammenhang berichten.

### Die Leukozytenentwicklung.

Wie die Erythrozyten, so muss ich auch die Leukozyten von den Zellen der Lymphknötchen im Knochenmark ableiten. Und zwar stösst die Ableitung auf weit weniger Schwierigkeiten wie für die roten Blutkörperchen, denn die Lymphknötchen liegen im Parenchym, und den Zellen steht also nichts im Wege, passiv oder aktiv in dieses einzuwandern, und ferner sind die Veränderungen, die sich in der Leukozytenreihe abspielen, nicht so komplizierter Art, wie bei den Erythrozyten, so dass die Entwicklung auch leichter zu verfolgen ist. Wieder werden durch Wachstum des Lymphknötchens Lymphozyten jeder Grösse ins Parenchym abgeschoben, wo für sie auf Grund ihrer amöboiden

Beweglichkeit die Möglichkeit einer Ortsveränderung geschaffen ist. Man kann eine derartige Abwanderung vom Lymphknötchen an einigen Stellen sehr gut beobachten; die sonst diesen an der Peripherie umhüllenden Bindegewebszellen sind dann auseinander gedrängt und ein mehr oder minder breiter Strang von Lymphozyten setzt sich ins Parenchym hinein fort. Die sich bei der Entwicklung zum Leukozyten vollziehenden Veränderungen gehen am Kern und am Plasma vor sich. Die ganze Entwicklungsreihe ist durch einen chromatinarmen Kern ausgezeichnet, der Zelleib ist im Verhältnis zum Kern gross, durchsichtig und neutrophil. Wegen der Chromatinarmut des Kernes ist leicht zu erkennen, dass jeder Zelle ein Nukleolus zukommt, mit Ausnahme sehr chromatinarmer oder schon degenerierender Kerne. Beim Kern erstrecken sich die Entwicklungsveränderungen im Gegensatz zu den Erythrozyten hauptsächlich auf die Gestalt. Es treten hier, manchmal schon ehe sich Granula im Plasma gebildet haben, kleinere Einbuchtungen auf, meist nach dem Zentrum der Zelle zu gelegen. Allmählich schneiden die Einbuchtungen tiefer ein, dabei streckt sich der Kern, nimmt eine exzentrische Lage in der Zelle ein und bekommt so Wurst- oder Hufeisenform. Zuweilen tritt Streckung des Kernes auf, ehe die Einbuchtungen weit vorgeschritten sind, und es entsteht ein quer durch die Zelle verlaufender stäbchenförmiger Kern. Die meisten im Parenchym des Knochenmarkes vorhandenen Leukozyten zeigen die bisher beschriebenen Entwicklungsphasen des Kernes. Seltener kommt es, und zwar vorwiegend bei kleinen Leukozyten, durch die Einschnürungen zur Aufteilung des Kernes in zwei oder höchstens drei durch feine Fäden verbundene Lappen. Ich suchte mich mit Hilfe der von Weidenreich angegebenen Agarmethode davon zu überzeugen, ob die Zerschnürungen des Kernes in strömendem Blut noch weiter fortschritten. Leider ist diese Methode, die bei Säugetieren, wie ich mich überzeugen konnte, sehr gute Resultate liefert, für Vogelblut nicht brauchbar. Das Blut wird nämlich sofort nach der Entnahme dickflüssig, so dass die am Rande des Deckglases zugesetzte Osmiumsäure nur ein geringes Stückchen eindringen kann. Ein nach den Gesetzen des osmotischen Druckes ausgerechneter Zusatz von zitronensaurem Natron, der zwar die Gerinnung aufhielt, verhinderte jedoch auch das Anhaften der Blutkörperchen am Deckglas. Ein weiterer

Übelstand für das Vogelblut liegt darin, dass die mit Kernen versehenen roten Blutkörperchen in den meisten Fällen die weissen Blutkörperchen vollkommen verdecken. Nach den Befunden, die ich durch Ausstrichpräparate an den Leukozyten im Blut gewonnen habe, kann ich sagen, dass auch bei ihnen die Zerschnürung des Kernes nie weiter als bis zur Dreilappigkeit geht. Das Studium an gehungertem Mark, wo eine künstliche Vermehrung der alternden Formen geschaffen ist, lehrte durchaus das gleiche. Vergleicht man die Entwicklung des Kernes der Säugetierleukozyten mit der der Vögel, so tritt uns hier das gleiche Prinzip entgegen, nur geht die Zerklüftung des Kernes bei weitem nicht so weit. Solange der Kern noch rund ist und nur wenige kleine Einbuchtungen aufweist, ist die Zelle, gleichgültig ob schon Granula oder nicht vorhanden sind, noch teilungsfähig, wie man an den nicht seltenen Teilungsfiguren in diesen Zellen sehen kann; hat der Kern erst Wurstform angenommen, so ist seine Vermehrungsfähigkeit erloschen. Die Granula treten in verschiedenen Stadien der Entwicklung auf, manchmal in Zellen, die noch durchaus die Kennzeichen der grossen oder kleinen Lymphozyten aufweisen, manchmal in solchen, deren Kern schon Einbuchtungen hat und deren Plasma bereits neutrophil geworden ist. Dieses Auftreten der Granula zu so verschiedenen Zeiten findet leichter seine Erklärung, wenn man sie nicht als von der Zelle ausgearbeitete Produkte einer bestimmten Entwicklungsstufe ansieht, sondern ihre Herkunft nach aussen verlegt und, wie Weidenreich, sie für von den Lymphozyten verschlungene Trümmer der roten Blutkörperchen anspricht. Eine solche Deutung der azidophilen Körnelung würde das verschiedene Auftreten aus örtlichen Verhältnissen erklären (es sind keine zu verdauenden Erythrozytenreste vorhanden) und dem reich entwickelten Parenchym des Knochenmarkes eine wichtige Aufgabe, die Vernichtung der Erythrozyten, anweisen. Das Knochenmark hat dann nicht nur die Aufgabe, Blutkörperchen zu bilden, sondern solche aus dem Blut zu entfernen, um für Neubildung Platz zu schaffen. Um zu beweisen, dass das Parenchym diese letzte Funktion auch wirklich ausübt, bedürfte es für das Knochenmark nur des Nachweises, dass rote Blutkörperchen im Parenchym vorkommen, denn die phagozytären Eigenschaften der Lymphzellen stehen ausser Zweifel. Nun hat es in einem Präparat, wo Erythrozyten so leicht

aus dem Gefässlumen herausfallen können, Schwierigkeiten, ein einwandfreies Vorkommen roter Blutkörperchen im Parenchym zu erkennen. Jedoch muss ich es auf Grund meiner Befunde behaupten: vor allem in der Nähe des Randes ist es mir öfter gelungen, Erythrozyten im Parenchym aufzufinden; in einem Fall sah ich sogar im gehungerten Mark einen Durchtritt eines Erythrozyten durch die Venenwand. Kommen nun die vom Lymphknötchen abgewanderten Lymphozyten im Parenchym durch Aufzehrung von Erythrozyten dazu, ihre ihnen zukommende Funktion auszuüben, so geht die oben beschriebene Entwicklung vor sich. Können sie diese Funktion wegen Erythrozytenmangels nicht ausüben, so degenerieren sie. Es sind dies die von anderen Autoren, besonders eingehend von W. Dantschakoff, beschriebenen Plasmazellen. Der Degenerationsvorgang gleicht durchaus dem der Lymphozyten in den Lymphknötchen, den ich schon oben beschrieben habe. Die Form der Granula ist vorwiegend rund. Sie sind sehr verschieden gross, doch kommt ihnen stets eine solche Grösse zu, dass sie gut zu erkennen sind. Ein Heranwachsen aus nicht sichtbaren Anfängen muss ich daher in Abrede stellen. Häufig sind die Körner rund und an einem Ende spitz ausgezogen; in solchen Fällen sind die Spitzen meist nach einem Zentrum in der Zelle orientiert. Diese Granulation kommt nur kleinen Zellen zu, deren Kern schon stark zerklüftet ist, jedoch wird man ihretwegen nicht berechtigt sein, diesen Zellen eine besondere Stellung anzuweisen, nur sie etwa als Leukozyten bezeichnen und die anderen granulierten Zellen als Myelozyten, wie Dantschakoff. Soweit ich aus ihrer Arbeit ersehen konnte, sieht die Autorin in dieser Granulation ein Kriterium der Vogelleukozyten. Dem muss ich entgegenhalten, dass die meisten Leukozyten des Vogelblutes diese Granulation nicht aufweisen. Das weitere Schicksal der Leukozyten verfolgt eich im gehungerten Mark. Hier stösst man auf viele Zellen, die alle oben beschriebenen Änderungen aufweisen und sich von den Leukozyten des normalen Marks nur durch die Verklumpung des Chromatingerüsts unterscheiden. Diese schreitet allmählich immer weiter fort, der Kernumriss wird zackig, die Fäden, welche die Kernlappen verbinden, zerreißen, die Zelle schrumpft erheblich. Genau wie bei der Degeneration der Lymphzellen und Plasmazellen nimmt die Zelle mehr und mehr an Grösse ab und verschwindet vollständig.

### Literaturvergleichung.

In diesem Abschnitt soll untersucht werden, wie sich die von mir gegebene Deutung der Verhältnisse im Knochenmark mit der bisher geltenden Darstellung anderer Autoren vereinbart und des weiteren, ob sich die von mir gewonnenen Resultate mit der durch das Studium anderer blutbildenden Organe erhaltenen Ansicht in Einklang bringen lassen.

Nach den ausführlichen Untersuchungen von W. Dantschakoff am embryonalen Mark halte ich es für bewiesen, dass eine Deutung der Blutbildung im Knochenmark der Vögel im Sinne heterogener Abstammung nicht angängig ist. Es ist nunmehr die Frage, ob die Aufstellung des grossen Lymphozyten als Mutterzelle aller Blutzellen den wahren Verhältnissen im Mark gerecht wird, oder ob man nicht gezwungen ist, noch weiter in der Reihe der weissen Blutkörperchen zurückzugehen und dem kleinen Lymphozyten diese Stellung zuweisen muss, wie ich es in meinen Darlegungen getan habe.

Nach W. Dantschakoff ist der grosse Lymphozyt die gemeinsame Stammzelle der Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten. Er entsteht in der embryonalen Periode aus dem kleinen Lymphozyten und bleibt später als selbständiges Element erhalten; ist er einmal vorhanden, so erhält er sich fortgesetzt durch Teilung und braucht nicht mehr aus dem kleinen Lymphozyten heranzuwachsen. Es ist eigentlich nicht konsequent, bei dieser Entstehung den grossen Lymphozyten als Mutterzelle zu bezeichnen, da er doch erst aus dem kleinen Lymphozyten hervorgehen muss; in letzter Linie wäre dieser die Stammzelle. Dann erscheint es merkwürdig, dass der kleine Lymphozyt nur im embryonalen Mark die Fähigkeit haben soll, sich in den grossen zu verwandeln; er bleibt erhalten und es steht ihm zum mindesten im Parenchym, wo er in so grosser Anzahl vorkommt, nichts im Wege, auch im erwachsenen Mark diese Funktion auszuüben. Zu dem Schritt, nichtsdestoweniger den grossen Lymphozyten als Stammzelle der Blutkörperchen zu bezeichnen, sieht sich W. Dantschakoff dadurch gezwungen, dass sie an der Geschlossenheit des Gefässnetzes gegen das Parenchym festhält. Die Zelle, die durch das Studium embryonalen Markes als fast letzter Ausgangspunkt erkannt wurde und deren Vorkommen sowohl im Parenchym wie auch in den Venen



ohne Schwierigkeit festgestellt werden kann, ist tatsächlich der grosse Lymphozyt. Den Bedenken, welche man aus seinem geringen Vorkommen namentlich im Parenchym gegen diese ihm zugewiesene Rolle erheben kann, begegnet die Autorin mit der Behauptung vorwiegend homöoplastischer Regeneration der Blutkörperchen im erwachsenen Mark. Trotzdem müssen dann aber alle in den Venen befindlichen Zellen von dem grossen Lymphozyten ableitbar sein. Schon bei den weissen Blutkörperchen, die noch nicht den Entwicklungsweg beschritten haben, dürfte dies nicht möglich sein. Sie zeigen nämlich in der Grösse, im Kern und in der Plasmabeschaffenheit so grosse Unterschiede, dass sie nicht ohne vorherige Teilung aus dem grossen Lymphozyt hervorgegangen sein können. Dantschakoff stellt nun aber fest, dass dieser sich so gut wie gar nicht teilt, was ich vollauf bestätigen kann. Sollten jedoch die erwähnten weissen Blutkörperchen, deren Vorhandensein in den Venen Dantschakoff allerdings nicht notiert, auch ohne Teilung aus dem grossen Lymphozyten hervorgehen, so müsste dieser in den Venen zwei Entwicklungsmöglichkeiten haben: Erstens, sich in rote Blutkörperchen zu verwandeln, eine Reihe, die in der Grösse der Zellen, Kern- und Plasmaveränderungen lückenlos zu verfolgen ist, zweitens ohne Teilung kleine Lymphozyten zu liefern, deren Plasma hyaliner oder undurchsichtiger, deren weit kleinerer Kern ebenso chromatinarm oder viel reicher an Chromatin sein kann. Ich glaube, dass bei der ersten Entwicklungsrichtung, die wirklich stattfindet, die zweite recht unwahrscheinlich ist. Für noch unwahrscheinlicher halte ich es, dass der grosse Lymphozyt so zahlreiche, sehr verschieden grosse, noch sehr junge Erythroblasten liefern soll, an denen sich erst die ersten Umwandlungsprozesse zeigen, die noch kein Hämoglobin enthalten. Es kommen nämlich Unterschiede von  $12\ \mu$  bis  $4\ \mu$  vor. Alle angeführten Bedenken werden leicht beseitigt, wenn man die angegebenen Unterschiede als in der Stammzelle selbst begründet sieht. Die Unterschiede der Lymphozyten in den Lymphknötchen sind ein getreues Abbild aller Unterschiede, die man an den weissen Blutkörpern in den Venen auffinden kann und erklären auch einfach die grossen Verschiedenheiten, die unter den Erythroblasten herrschen. Um sie freilich als Stammzelle zu erkennen, bedurfte es des Nachweises einer offenen Verbindung der Lymphknötchen mit den Venen.



Weit weniger als für die Erythrozyten lässt sich der grosse Lymphozyt im Parenchym für die Leukozyten als Stammzelle aufrecht erhalten. Hier ist seine Zahl sehr gering und die Tatsache der Umwandlung der Lymphozyten der Lymphknötchen in Leukozyten so deutlich, dass sie auch von Dantschakoff berichtet werden muss. Diese Fähigkeit zeige sich besonders stark bei Hungerzuständen; bei solchen erwürbe der kleine Lymphozyt die embryonale Eigenschaft wieder, sich direkt in Leukozyten zu verwandeln. So erkläre sich auch die starke Verminderung der Herde lymphadenoiden Gewebes bei Hungerzuständen. Für dieselbe Erscheinung bei Schröpfungen weiss die Autorin keine Erklärung. Meiner Meinung nach beweist gerade das Verhalten der Lymphknötchen bei anormalen Zuständen, eine wie grosse Rolle sie bei der Blutregeneration spielen. Bei Schröpfungen werden hohe Anforderungen an die blutbildenden Organe gestellt, denen mit allen möglichen Mitteln Genüge geleistet wird; die Erythroblasten und die weissen Blutkörperchen in den Venen treten in lebhafte Wucherungen ein, der Vorrat an Stammzellen, die Lymphknötchen, werden stark angegriffen und bei zu grossen Blutverlusten aufgebraucht. Bei Hungerzuständen wird durch die geringe Nahrungszufuhr der Stammzelle die Möglichkeit genommen, sich zu vermehren, so dass jetzt auf diese Weise bei der Blutregeneration der Vorrat der Stammzellen aufgebraucht wird.

Die Stellung, welche Dantschakoff den kleinen Lymphozyten im normalen, erwachsenen Mark anweist, kann schwerlich das Richtige treffen. Die kleinen Lymphozyten, die in so enormer Zahl im Mark vorkommen, sollen weiter keine Aufgabe haben, als die an Zahl so geringen Plasmazellen zu bilden, Zellen, die nichts zu tun haben, als zu degenerieren? Ich muss noch einmal betonen, wer, wie die Autorin erkannt hat, dass im embryonalen Mark aus den kleinen Lymphozyten alle Zellen des Markes entstehen, wäre eigentlich gezwungen, ihm zum mindesten im Parenchym die Aufgabe der Leukozytenbildung zuzuweisen, denn seine Umwandlung in diese ist zu deutlich, als dass sie übersehen werden könnte und topographische Hindernisse irgend welcher Art bestehen nicht.

Wenn ich kurz resümiere, was ich zur Verteidigung meines Standpunktes gegen die Dantschakoffsche Auffassung zu

bemerken habe, so muss ich zunächst als Hauptirrtum der Arbeit bezeichnen, dass die Autorin an der Geschlossenheit der Gefässbahnen gegen das Parenchym festhält, was alle anderen von mir bestrittenen Behauptungen nach sich zieht. Sie erkennt in dem grossen Lymphozyten das Endglied der Erythrozytenreihe und überträgt dieses Resultat als Vertreterin des unitaristischen Standpunktes auf das Parenchym. Dadurch wird sie den Stellungen der Lymphknötchen nicht gerecht und bringt Trennungen in die vorhandenen Zellarten, denen man nicht zustimmen kann.

Vergleiche ich meine Schlüsse mit denen anderer Autoren, so bin ich um so mehr berechtigt, meinen Standpunkt Dantschakoff gegenüber aufrecht zu erhalten. Die vor kurzem erschienene Arbeit von A. Maximow über das Säugetierknochenmark bringt über dieses Organ Deutungen, die auf das Genaueste mit meinen Resultaten übereinstimmen. Auch bei den Säugern sind die aus kleinen Lymphozyten zusammengesetzten Markstränge die Keimzentren für Erythrozyten und Leukozyten. Durch Auflockerung der Venenwände gelangen die kleinen Lymphozyten in die Venen und liefern die Erythrozyten, im Parenchym dagegen die Leukozyten. Nur sind im Säugetiermark die Trennungen von Parenchym und Gefässen nicht so scharf durchgeführt wie bei den Vögeln.

Im übrigen möchte ich mich zur Bestätigung meiner Behauptungen auf die von Weidenreich 1905 veröffentlichte Zusammenstellung der gesamten Literatur über die roten Blutkörperchen berufen, aus der ich die für meine Zwecke verwendbaren Abschnitte kurz wiedergegeben habe, aus denen erhellt, dass ich mich im Einklang mit den meisten Autoren der unitaristischen Anschauung befinde.

Als Resultate der Arbeit hätte ich zusammenzustellen:

1. Gefässe: Die Arteria nutritia versieht nur das Mark der Diaphysen mit ateriellen Gefässen. Nach ihrer Einmündung durch das Foramen nutritium gibt sie im Femur zwei Äste nach oben und einen nach unten ab. Viele umfangreiche Zweige, die sich am Foramen nutritium vorfinden, sind nur für die unmittelbare Umgebung dieser Partie von Belang. Es ist bei der grossen Verschiedenheit der Verzweigung der Arteria nutritia am Foramen nutritium, die in den beiden genau unter-

suchten Fällen aufgefunden wurde, nicht ausgeschlossen, dass in anderen Fällen ein anderer Modus der Abzweigung der Hauptäste von der Arteria nutritia angetroffen wird. Die Einmündung von Arterien durch die Haverschen und Volkmannschen Kanäle beschränkt sich an der Diaphyse auf Gefässe von etwa 10  $\mu$ . An den Epiphysen münden grössere Gefässe ein, die der Arteria nutritia an Umfang fast gleich kommen; ihre Zahl und Ort der Einmündung variiert, nur die Arteria der Incisura intercondyloidea femoris wurde konstant angetroffen.

Der Aufbau der Arterien ist der von anderen Objekten her bekannte. Elastische Fasern finden sich bei grösseren Gefässen in der Adventitia, in geringerem Maße zwischen den Muskelzellen und zu einer dünnen Schicht unter dem Intimahäutchen vereinigt.

An den Arterienkapillaren ist die Intima und das diese von der Media trennende Häutchen erhalten. Von aussen umfassen Bindegewebszellen die Kapillaren. Diese sind sehr lang, reich verzweigt, anastomosieren untereinander und gehen restlos in die Venenkapillaren über. Das Häutchen wird zur Venenwand. Die Innenzellen der Venenkapillaren bilden keine kontinuierliche Schicht, sondern liegen weit voneinander entfernt. Auch an die Venen legen sich von aussen Bindegewebszellen. Die Venenkapillaren münden als Kapillaren in die Hauptvene ein, die die üblichen drei Schichten der Wand zeigt. Sie ist die einzige wirkliche Vene des Markes, alle anderen venösen Blutbahnen sind Kapillaren. Die Hauptvene mündet am Foramen nutritium aus. Bei den anderen Ausmündungen der venösen Bahnen handelt es sich um Venenkapillaren.

Die Venenkapillaren sind im allgemeinen lückenlos gegen das Parenchym abgeschlossen. Öffnungen bestehen nur an den Lymphknötchen des Knochenmarkes.

2. Erythrozyten: Die vom Lymphknötchen in die Venen geschobenen Lymphzellen der verschiedenen Grösse entwickeln sich hier zu den Erythrozyten. Die Umwandlung wird durch eine Gesamtheit von Prozessen gekennzeichnet, die jedoch in ihrem Auftreten keine bestimmte Folge

erkennen lassen. Die Prozesse sind: Hyalinisierung des Plasmas, Ausbildung einer färbbaren Rindenschicht, Anhäufung des Chromatins im Kern zu einer Netzstruktur, Verschwinden des Nukleolus, Ausbildung des Hämoglobins. In bezug auf das Verhältnis der vier ersten Prozesse muss ich auf das Kapitel: „Entwicklung der Erythrozyten“ verweisen. Die Ausbildung des Hämoglobins erfordert das Vorausgehen der anderen Prozesse.

Beim Zugrundegehen der Erythrozyten im Blut tritt Kernschwund mit typischen vorhergehenden Kernveränderungen ein.

Eine andere regelmässig stattfindende Vernichtung von Erythrozyten geschieht durch ihren Übertritt ins Parenchym, wo sie von den Leukozyten aufgezehrt werden. Die azidophilen Körnelungen sind von den Leukozyten verschlungene Erythrozytenreste.

Die Leukozytenentwicklung gleicht der von den gleichen Elementen des Säugetierblutes her bekannten durchaus, jedoch geht die Zerklüftung des Kernes nur bis zur Dreilappigkeit.

## II. Teil.

### **Über die Morphologie der roten Blutkörperchen der Vögel.**

Es sollen im zweiten Teil dieser Arbeit Untersuchungen mitgeteilt werden, die ich über Form, Grösse und Anzahl der roten Blutkörperchen bei Vögeln machte. Ich nahm meine Untersuchungen in der reichhaltigen Vogelsammlung des hiesigen Zoologischen Gartens vor und möchte die Gelegenheit benutzen, der Verwaltung des Gartens für ihr äusserst liebenswürdiges Entgegenkommen meinen besten Dank auszusprechen. Vor allem schulde ich Dank dem praktisch-wissenschaftlichen Leiter, Herrn Dr. Heinroth, der mich durch Materialhinweise und Überlassung von Durchschnittsgewichten in meinen Arbeiten wesentlich gefördert hat.

#### **Die Form der Vogelerythrozyten.**

Zur Formbeobachtung verdünnte ich einen Tropfen Blut, den ich aus einer durch Einstich mit einer scharfgeschliffenen Lanzettnadel erzeugten Wunde nahm, mit 0,66 % Kochsalzlösung

in einer Blutzählpipette, von der der grösste Teil des geäicheten Endes abgebrochen war. Eine solche Mischpipette mit kurzem Ansatz bietet die Möglichkeit eines schnellen Arbeitens, denn das Aufsaugen, Mischen und Entnehmen geht rasch von statten; ferner kann man die Blutverdünnung beliebig wählen, so dass es sich auf Grund dieser beiden Eigenschaften vielleicht empfiehlt, zu Blutbeobachtungen in Kochsalzlösungen solche Mischpipetten zu benutzen. Ich beobachtete mit  $\frac{1}{12}$  Leitz Ölimmersion und Mikrometerokular 1 Leitz (Vergrösserung 600) in der Zählkammer eines Thoma-Zeiss'schen Zählapparates, da es mir dadurch möglich war, eine dünne Schicht des Blutes zu erhalten, in welcher die Blutkörperchen nicht gepresst werden und leicht zu Boden sinken können. In der Regel vergingen vom Einstich bis zur ersten Beobachtung in der Zählkammer 15—20 Sekunden.

Auf Grund meiner Beobachtungen an etwa 50 verschiedenen Arten muss ich die bisher gültige Vorstellung bestreiten, dass die roten Blutkörperchen der Vögel bikonvexe Linsen von ellipsoidem Umriss sind. Sie sind vielmehr flachbikonvexe Scheiben, die sich nach den Enden der Hauptachse allmählich zuspitzen.

Nicht bei allen Arten ist dies gleich leicht zu erkennen. Bei den meisten runden sich die Spitzen der Blutkörper schnell ab, wenn auch die Blutentnahme rasch genug von statten ging. Das gilt unter anderen auch von den Arten, die bisher hauptsächlich zur Formuntersuchung herangezogen worden sind, z. B. von den Tauben, Hühnern und Enten. Schon etwa 20 Sekunden nach der ersten Beobachtung haben die Blutkörper bei diesen Arten ihre spitze Gestalt verloren. Bei anderen dagegen kann die spitze Form ziemlich leicht gesehen werden. Gute Objekte sind *Limosa lapponica*, *Tringa canutus*, *Haematopus leucopus*, *Vanellus cayennensis*, *Buteo vulgaris*, *Corvus corax* (etwa 75% am besten von allen von mir untersuchten Arten). Noch nach etwa  $1\frac{1}{2}$  Minuten sind viele Blutkörper scharf spitz und man kann gut den Vorgang beobachten, wie sie sich allmählich abrunden. Hat man diesen Vorgang einmal genauer verfolgt, so erkennt man, dass man bei anderen Arten meistens nur noch die Übergangsstadien zu sehen bekommt, und durch schnelleres Arbeiten kann man es erreichen, dass man noch einige spitze Formen zu sehen bekommt.



Ich versuchte bei solchen Arten, bei denen die spitze Form der roten Blutkörperchen längere Zeit sichtbar bleibt, dadurch das Phänomen noch länger zu erhalten, dass ich die Kochsalzlösung und alle benutzten Apparate auf die Bluttemperatur erwärmte. Jedoch das Gegenteil trat ein, die Blutkörper rundeten sich viel schneller ab. Kühlte ich jedoch die Lösung und die Apparate ab, so erreichte ich das Gewünschte. Als ich z. B. bei *Corvus corax* eisgekühlte Lösung benutzte, konnte ich die spitze Form eine halbe Stunde lang erhalten, und so war es mir möglich, photographische Aufnahmen der spitzen Blutkörperchen zu machen. Fig. 2 ist eine Aufnahme zwei Minuten nach der Blutentnahme.

Augenscheinlich besteht die Wirkung kalter Lösungen darin, dass durch die Temperaturerniedrigung eine Erhärtung der zähflüssigen Aussenschicht der Blutkörperchen herbeigeführt wird, und dieser härteren Kruste gegenüber kann die Kochsalzlösung ihre deformierende Wirkung nicht so schnell geltend machen, als der warmen, weichen gegenüber. Die Aussenschicht der Blutkörperchen besteht nämlich zum grossen Teil aus Cholesterin und Lecithin. Das Lecithin ist eine wachsähnliche, knetbare Masse, die sich beim Erhitzen verflüssigt und beim Abkühlen erhärtet. Es empfiehlt sich aus diesen Gründen sowohl zur Formbeobachtung als auch für Messungen der roten Blutkörperchen kalte Lösungen zu benutzen, da hierdurch die Erythrozyten in ihrer ursprünglichen Gestalt erhärtet werden, so dass sich die Abrundungen nur sehr langsam vollziehen.

Da nun kalte Lösungen eine wesentliche Bedingung sind, um die spitze Form gut zu erhalten, so ist der Einwand berechtigt, dass es sich in ihnen um ein durch die starke Abkühlung hervorgerufenen Kunstprodukt handle. Um mich zu überzeugen, ob die spitzen Formen durch die Kälte erzeugt wurden, verfuhr ich folgendermassen: Ich verdünnte Vogelblut in der Mischpipette mit 0,66 % Kochsalzlösung von Stubentemperatur, sah nach, dass alle Blutkörperchen nach kurzer Zeit einen ellipsoiden Umriss hatten und legte dann den Objektträger fünf Minuten lang auf eine Kältemischung von Eis und Kochsalz. Darauf betrachtete ich das Präparat wieder, es war kein einziges Blutkörperchen spitz. Sollte die plötzliche, starke Abkühlung die spitze Form verursachen, so hätte das Präparat nach der Abkühlung zum mindesten einige spitze Blutkörperchen aufweisen müssen. Ich



überzeugte mich ferner, dass beim Frosch, der sicher vital ellipsoidische Blutkörperchen besitzt, eiskalte Lösung keine spitzen Formen hervorrief; die Gestalt ist die gleiche wie in wärmeren Lösungen.

Auch ein anderer Einwand, der nicht von vornherein von der Hand zu weisen ist, muss widerlegt werden, nämlich, dass es sich bei den spitzen Formen um eine optische Täuschung handle, die durch schräg gestellte Blutkörperchen herbeigeführt werde. Hierbei erscheint es unerklärlich, warum die Blutkörper der verschiedenen Arten in einer Kochsalzlösung von gleicher Konzentration so verschieden schnell sich vollständig zu Boden legen sollten und ferner, dass in sehr kalten Lösungen dieses Flachlegen so viel länger dauert, da doch die Dichte der Flüssigkeit durch die Abkühlung nur um ein Geringes erhöht wird. Ein schräg gestelltes Blutkörperchen müsste vor allem schmaler erscheinen als andere flachliegende, und das sind die spitzen Formen nicht, wie man sich durch Messung an der beigegebenen Photographie überzeugen kann. Man kann ferner durch Beobachtung des Schattens eines Körpers von ellipsoidem Umriss erkennen, dass eine Ellipse von der Seite gesehen nie nach den Enden der grossen Achse zugespitzt erscheint. Der Einwand, dass dies aber im Mikroskop möglich ist, da durch die Kantelung Teile ausserhalb der Brennweite gerückt worden sind, ist insofern nicht stichhaltig, da man sich durch Heben und Senken der Mikrometerschraube überzeugen kann, ob die letztere Annahme zutrifft. Also auch um eine optische Täuschung kann es sich nicht handeln.

Ich habe mich bemüht, die neue Form der roten Blutkörperchen im Dauerpräparat darzustellen, und habe mich dazu der Osmiumsäure und des Ausstrichpräparates bedient. Die Osmiumsäure, die sonst als formerhaltendes Reagens mit gutem Erfolge angewendet wird, hat mir keine guten Dienste geleistet. Ich verwandte sie in der Art, dass ich Blut direkt in einen auf die gut gereinigte Haut des Tieres gebrachten Tropfen fliessen liess und es im Mischröhrchen mit Osmiumsäure mischte. Besonders bei der ersten Methode war die Konservierung nicht gut; abgesehen davon, dass stets eine grosse Anzahl von Blutkörperchen sehr stark verzerrt waren, wiesen auch die in regelmässiger Gestalt konservierten eine selbst von der ellipsoidischen Form

stark abweichende Gestalt auf; sie waren zu kreisrunden Scheiben abgerundet, nur wenige hatten sich gut spitz erhalten. Das Mischen des Blutes mit Osmiumsäure im Mischröhrchen gab bessere Resultate; es gelang mir leicht, besonders wenn ich gekühlte Osmiumsäure verwandte, eine grössere Anzahl spitzer Formen zu erhalten. Zum Dauerpräparat eignen sich die so konservierten Blutkörperchen nicht, denn das Blutserum, welches sich in Gestalt von Flocken an die Erythrozyten ansetzt, ist die Veranlassung, dass die Blutkörper zu Haufen zusammentreten, so dass ein Erkennen der Einzelformen sehr erschwert wird. Die besten Resultate erzielte ich mit Ausstrichpräparaten. Auf einen mit Alkohol und Äther gereinigten und durch die Bunsenflamme gezogenen Objektträger brachte ich einen Tropfen Blut, den ich schnell mit einem ebenso gereinigten Deckglas ausstrich und dabei die ausgestrichene Schicht durch die Bunsenflamme zog. Meine Absicht war, die Eintrocknung so schnell herbeizuführen, dass es den Blutkörperchen nicht möglich war, sich abzurunden. Aus diesem Prinzip ergibt sich auch, an welchen Stellen des Präparates man spitze Formen finden wird, in sehr dünn ausgestrichenen Schichten und am Rande dichter, weil hier die Eintrocknung am schnellsten vor sich gegangen ist. Ferner darf man nicht erwarten, dass die spitzen Formen in grosser Anzahl auftreten werden, denn Ausstrichpräparate in der oben beschriebenen Weise sind schon häufig angefertigt worden, und wenn die Erscheinung leicht zu erhalten wäre, würden schon andere Autoren darauf aufmerksam geworden sein. In der Tat trifft man an den oben genannten Stellen nicht selten spitze Formen, zuweilen eine grössere Anzahl auf einer Stelle. Ihre absolute Zahl ist gross, relativ sind natürlich nur wenige vorhanden, da ja die meisten Stellen des Präparates gar nicht schnell genug zur Eintrocknung gekommen sind. In der nebenstehenden Textfig. 3 sind eine grössere Anzahl mittels Zeichenapparates zusammengestellte spitze Formen wiedergegeben. Die Form ist durchaus die gleiche, wie sie sich in der Fig. 2 darstellt.

Soweit also eine Beobachtung an 50 verschiedenen Arten eine Verallgemeinerung zulässt, muss ich mich in bezug auf die Form der roten Blutkörperchen der Vögel dahin aussprechen: Sie sind schwach bikonvexe, nach den Enden der Hauptachse sich allmählich zuspitzende Scheiben mit ellipsoidem, in der Regel

nicht nach den Seiten vorgewölbtem Kern, um den am Blutkörperchen an beiden Seiten eine Vertiefung (Delle) herumläuft (Fig. 3).

Bei dieser Grundform ist die Möglichkeit von Formvariationen bei den verschiedenen Arten auf ein Minimum beschränkt. Variieren kann nur die Dicke des Kerns im Verhältnis zu der des Blutkörperchens, die Tiefe und Breite der Delle, und das Verhältnis

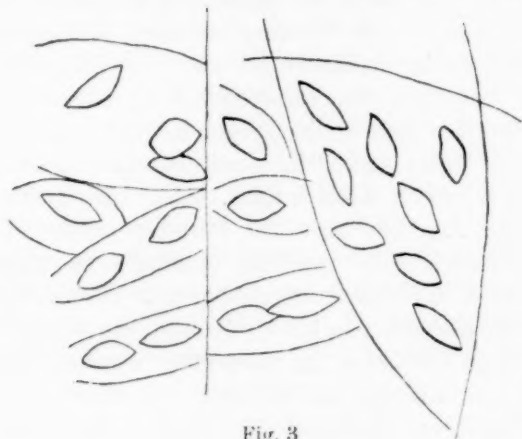


Fig. 3

der grossen und kleinen Achse, und diese Teile variieren auch, was den Kern und das Verhältnis der Achse anbetrifft, selbst bei demselben Individuum, allerdings nur in geringem Maße. Durch eine sehr seichte Delle sind die Blutkörper der Charadriidae und Scolopacidae ausgezeichnet (Fig. 3). Der Kern ist nicht dicker als die Mitte der Scheibe. Stärker entwickelt ist die Delle bei den Phasianidae, Columbidae, Anseriformes, Falionidae und Striges und sehr gut ausgeprägt bei den Rallidae, Laridae und Struthiomorphae. Die Ardeidae sind durch eine flache, aber breite Delle ausgezeichnet.

Besonders auffallend sind einige Blutkörperchen, die ich in wenigen Exemplaren bei *Coturnix cot.*, *Rhynchotus rufescens* (Fig. 3c) und *Rhea americana* fand. Bei diesen übertrifft der Kern die Mitte des Blutkörperchens an Breite um das Doppelte, so dass er knopfartig nach beiden Seiten vorgewölbt ist. Eine Vorwölbung des Kerns kommt nicht selten bei allen anderen Arten, jedoch lange nicht in dem Maße, vor.

Eine ähnliche Form der roten Blutkörperchen, wie ich sie bei den Vögeln beschrieben habe, hat schon G. Gulliver, 1845, Proc. of the zool. Soc. London, bei *Esox Lucius* entdeckt. Allerdings weichen die Abbildungen, die 1875 l. c. bringt, von den meinigen ab. Danach sind die Blutkörperchen des Hechtes zitronenförmig mit schwach abgesetzten Spitzen, während sich die Blutkörperchen der Vögel allmählich nach den Enden der grossen Achse zuspitzen. Die Abbildungen entsprechen jedoch, wie ich mich durch eine Nachuntersuchung überzeugen konnte, nicht den Tatsachen; vielmehr ist die Form diejenige, wie sie in den Welkerschen Blutkörperchen-Modellen, die neuerdings von Du Bois-Reymond herausgegeben worden sind, dargestellt ist. Welker selbst macht in seinen Beschreibungen der roten Blutkörperchen, 1872, Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch., Bd. 36, keine Angaben über die Blutkörperchen des Hechtes. Es ist mir jedoch nicht geglückt, ausfindig zu machen, nach wessen Angaben das Modell angefertigt ist. Dieses stimmt genau mit der Form überein, wie ich sie oben für die Vögel beschrieben habe. Es liegt nun nahe, zu vermuten, dass bei den Fischen die Verhältnisse wie bei den Vögeln liegen, dass auch bei ihnen alle Blutkörperchen sich nach den Enden der grossen Achse zuspitzen und diese Form bei den verschiedenen Arten verschieden gut sichtbar ist. In der Tat gelang es mir schon bei den ersten Untersuchungen, auch die spitzen Formen bei *Lota vulgaris* und *Leuciscus rutilus* zu erhalten. Bei *Lota* waren etwa 90% aller Blutkörperchen ausgeprägt spitz. Bei *Leuciscus* etwa 50%. Beim Hecht sieht man etwa 75% spitz. Wie bei den Vögeln tritt eine allmähliche Abrundung der spitzen Enden ein, die sich jedoch hier langsamer vollzieht. Dagegen gelang es mir nicht, bei *Tinca vulgaris* auch nur ein einziges spitzes Blutkörperchen zu sehen. Ich möchte aus diesem Grunde und auch darum, weil ich von den Fischen zu wenig Arten untersucht habe, nicht behaupten, dass alle Fische spitze Blutkörperchen haben. Bei den Fischen entnahm ich das Blut stets dem Herzen.

### Die Grösse der Erythrozyten.

Unmittelbar an die Formbeobachtung schloss ich die Messung an. Ich mass mit dem Mikrometerokular I Leitz und  $\frac{1}{12}$  Ölim-

mersion Leitz bei einer Tubuslänge von 167 mm. Hierbei hatte ein Teilstrich des Okulars die Länge von  $\frac{1}{800}$  mm, was ich durch Messen der Seite eines Quadrates des Thoma-Zeiss'schen Zählapparates feststellte; 40 Teilstriche des Okulars waren gleich  $\frac{1}{20}$  mm, der Seite eines solchen Quadrates.

Die Grösse der Blutkörperchen schwankt selbst bei demselben Individuum beträchtlich. Die grössten Differenzen fand ich beim Helmkasuar; das Maximum betrug  $22,5 : 10 \mu$ , das Minimum  $14 : 7,5 \mu$ . Bei *Rhea americana* waren die Grenzwerte  $20 : 8 \mu$  und  $11 : 7 \mu$ . Wenn man also die Grössen der Blutkörperchen der verschiedenen Vögel untereinander vergleichen will, ist man gezwungen, für jeden Vogel einen mittleren Wert aufzusuchen. Ich verfuhr dazu folgendermassen: In einem Gesichtsfelde verglich ich durch Messung die Grössen der Blutkörperchen untereinander und notierte die Maße derjenigen Grösse, welche die häufigste und kleiner als das grösste Blutkörperchen war. Dies wiederholte ich für mehrere Gesichtsfelder und zog aus den erhaltenen Werten das Mittel. Der so erhaltene Wert ist nie etwa das arithmetische Mittel zwischen dem Maximum und dem Minimum. Die kleinsten Grössen kommen nur in sehr geringer Anzahl vor. Ferner muss man bedenken, dass ein grosses vielleicht mehrere kleine Blutkörperchen aufwiegt. Die beschriebene Methode hat leider den Nachteil, dass die Bestimmung des Mittelwertes zu sehr dem subjektiven Ermessen anheim gestellt ist, immerhin gibt sie meiner Meinung nach richtigere Resultate, als wenn man aus möglichst vielen beliebig vorgenommenen Messungen von Blutkörperchen im Gesichtsfeld das Mittel zieht. Vor allem fällt die Feststellung des Mittelwertes bei solchen Vögeln schwer, bei denen beträchtliche Grössenschwankungen in den Blutkörperchen vorkommen, wie bei den bereits genannten. Sind die Blutkörperchen in ihrer Grösse nicht so sehr verschieden, was bei den meisten Vögeln der Fall ist, dann ist die Mittelwertbestimmung bis auf  $0,5 \mu$  exakt möglich. Freilich wäre es häufig erwünscht, dass man noch eine genauere Bestimmung vornehmen könnte, denn nicht selten handelt es sich bei den verschiedenen Vögeln nur um Unterschiede, die kleiner sind als  $0,5 \mu$ .

Ich lasse nun zunächst die Tabelle (Seite 412 und 413) der ermittelten Grössen folgen, um daran meine Auseinandersetzungen anzuknüpfen.



Tabelle zu dem Kapitel: Die Grösse der Blutkörperchen.

	Mittelwert in $\mu$	Maximum in $\mu$	Minimum in $\mu$	Körper- gewicht	Messungen anderer Autoren
<b>Struthiomorphae.</b>					
Casuaris galeatus <i>Bonn</i>	20:10—18:9	22,5:10	14:7,5	36 kg	17:9 G
Rhea americana L.	17,5:9 r	20:9	12,5:7	11 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> kg	13,5:8,3
Struthio camelus L.	18:9 r	19:10	15:8	—	{ 15,1:8,4 14,3:9,2 H
<b>Tinamiformes.</b>					
Rhynchotus rufescens <i>Temm</i>	16,25:6,25 sp	18:7	9:6,25	910 g	14,5:5,5 G
<b>Galliformes.</b>					
Coturnix coturnix L.	11,25:6,25 r	12,5:7	7,5:5,25	95 g	
Zwerghahn	14:7 r	—	—	400 g	
Negerhahn	14:7 r	15:6,5	11,5:5,5	1550 g	{ 12,1:7,2 G 12,1:7,3 W
Langshanhahn	14:7 r	15,5:6,5	11,5:5,5	4500 g	
Numida meleagris L.	15:7 r	16:7,5	10:5	1500 g	12,3:7,8 G
Pavo cristatus L.	16:7,5 r	17,5:7,5	14:5,5	4000 g	14:7 G
Weibchen					
Meleagris gallopavo L.	15,5:7 r	16:7	11:6,25	4500 g	12,5:7 G
Weibchen					
Meleagris gallopavo L.	15,5:7,5 r	16:8	9:7	12500 g	
Männchen					
<b>Columbiformes.</b>					
Peristera afra L.	12,5:7 r	14,5:7	10,5:7	70 g	
Turtur douraca <i>Hodys</i>	13:7 r	15:7	9:5,5	150 g	12,6:7,5 G
Columba livia L.	14:7 r	15:7,5	11,25:6,5	400 g	14,7:6,5 W
Römertaube	14:7 r	15:7,5	12:7	810 g	
<b>Lariformes.</b>					
Larus ridibundus L.	15:7,5 r	17,5:7,5	12,5:6,5	280 g	12,2:6,4 G
Larus fuscus L.	15:7,5 r	—	14:9	775 g	
Larus marinus L.	15:7,5 r	17,5:7,5	11:7,5	1500 g	
<b>Gralliformes.</b>					
a) Rallidae.					
Ortygometra porzana L.	14:7 r	15:7	11:7	85 g	
Gallinula chloropus L.	15:7,5 r	16:7,5	11:7	275 g	12,3:6,6 G
Porphyrio poliocephalus <i>Lath</i>	16:7,5 r	20:8	11:7	465 g	
b) Scolopacidae.					
Tringa canutus L.	15:6,25 r	17:6,25	14,5:5	115 g	
Limosa lapponica L.	15:7 sp	16:7	11:6,25	230 g	



Tabelle zu dem Kapitel: Die Grösse der Blutkörperchen.

	Mittelwert in $\mu$	Maximum in $\mu$	Minimum in $\mu$	Körper- gewicht	Messungen anderer Autoren
<b>e) Charadriidae.</b>					
<i>Charadrius dubius</i> Scop	15:6,25 sp	—	—	55 g	
<i>Vanellus cayennensis</i> Gm	15,5:7	16:7,5	12,5:6,25	295 g	cristatus M W.12,8:7,7 G
<i>Haematopus leucopus</i> Garn	15,5:7 sp	16:8,5	13:6,25	665 g	ostralegus L 13,6:6,4 G
<b>Anseriformes.</b>					
<i>Nettion crecca</i> L	14,5:6,25 r	16,5:6,25	11,5:5,25	230 g	
<i>Anas superciliosa</i> Gm	14,5:7 r	15:7,5	11:6	1150 g	Ente 12,9:8 W
<i>Fuligula marila</i> L	14,5:7 r	15:7,5	10:7,5	1450 g	
<i>Choristopus melanoleucus</i> Less	16:7,5 r	18,5:7,5	14:5,5	2625 g	
<i>Cygnus olor</i> Gm Weibchen	16:7,5 r	17,5:7,5	14:5,5	8500 g	
<b>Ardeidae.</b>					
<i>Ardetta minuta</i> L	14,5:7 r	15:7,5	11:5,5	145 g	12,8:6,6 G
<i>Ardetta erythromelas</i> Vieill	15:8 r	16:8	14:8	500 g	
<i>Ardea cocoi</i> F. Héron	16:7,5 r	17,5:8	12,5:7,5	2000 g	cineria L 13,3:7,4 G 13,6:8,7 H
<b>Falconiformes.</b>					
<i>Cerchneis sparveriioides</i> Vig	12,5:7 r	16:6,5	11:5	135 g	
<i>Tinnunculus tin.</i> L	13:7,5 r	16:7,5	10:6,25	280 g	13,6:7,1 G
<i>Buteo vulgaris</i> Bcht	15,5:7,5 sp	17,5:7,5	10:7,5	1500 g	13,7:6,8 G
<i>Aquila chrysaëtus</i> L	15,5:7,5 r	17,5:8	11,5:6,25	4600 g	14,1:6,9 G
<b>Strigiformes.</b>					
<i>Asio scops</i> L	14,5:7 r	16:7,5	11:5	155 g	
<i>Syrnium aluco</i> L	15:7,5 r	17,5:8	10:6,25	475 g	13,2:6,6 G
<i>Bubo bubo</i> L	16:7,5 r	17:8	12,5:7,5	2800 g	
<b>Psittaciformes.</b>					
<i>Melopsittacus undulatus</i> Shaw	12,5:5,5 r	14:6,25	9:5,25	30 g	
<b>Passeriformes.</b>					
<i>Habropygia subflava</i> Vieill	11:6,25 r	14:6,25	7,5:4	10 g	
<i>Passer montanus</i> L	12,5:6,25 r	13:7	10:5	30 g	11,9:6,8 W
<i>Merula merula</i> L	14:5,5 sp	15:6,25	14:4	75 g	12,1:6 G
<i>Corvus corax</i> L	15:6,25 sp	16:6,25	11:6,25	1500 g	12:6,4 G

Ein r beim Mittelwert bedeutet, die Blutkörperchen wurden abgerundet gemessen; ein sp, sie wurden noch im spitzen Zustand gemessen. G = Messung von Gulliver G; H = Messung nach Hayem; W = Messung nach Welcker.

**Tabelle.**

Wie aus der Tabelle hervorgeht, wurde von jedem Vogel auf die obenbeschriebene Weise der Mittelwert bestimmt, das Maximum und Minimum gemessen und jeder Vogel zur Bestimmung seiner Körpergrösse gewogen.

Mit dem Maximum und Minimum als rein objektiven Messungen, bei denen jeder subjektive Faktor ausgeschaltet ist, ist nicht nur der Spielraum festgestellt, innerhalb dessen die Grössen der Blutkörperchen variieren, vor allem ist damit auch eine Kontrolle des Mittelwertes gegeben. Ferner zeigen beide, dass das Verhältnis der grossen und kleinen Achse bei den verschiedenen Blutkörperchen eines Vogels nicht konstant ist. Besonders grosse Schwankungen zeigen in dieser Beziehung solche Vögel, bei denen sich die Blutkörperchen schnell und stark abrunden, wo also nicht die richtigen Verhältnisse zutage treten. So fand ich z. B. bei *Bubo bubo* die Werte  $9\ \mu$  kreisrund,  $12,5:7,5\ \mu$ ;  $16:7,5$ ;  $15:8\ \mu$ ;  $17,5:8\ \mu$ ;  $17,5:9\ \mu$ . Bei Vögeln, deren Blutkörper noch beim Messen spitz bleiben, kann man jedoch erkennen, dass das Verhältnis bei grösseren Blutkörperchen zugunsten der grossen Achse verschoben wird. Ein gutes Beispiel ist *Corvus corax*; die Werte waren  $11:6\ \mu$ ;  $12,5:6\ \mu$ ;  $14:6,5\ \mu$ ;  $15:6\ \mu$ ;  $16:6\ \mu$ . Die kleine Achse ändert sich wenig, während die grosse stets zunimmt. Der Grund für diese geringe Änderung der kleinen Achse mag folgender sein: Die Blutkörper passieren die Arterienkapillaren stets so, dass die grosse Achse longitudinal gestellt ist und füllen dabei das Lumen ganz aus. Wenn für sie also die Möglichkeit eines Passierens der Arterienkapillaren erhalten bleiben soll, so darf sich die Änderung der kleinen Achse nur in engen Grenzen vollziehen.

Ist schon das Verhältnis der grossen und kleinen Achse bei einem Vogel nicht konstant, so kann es nicht wundernehmen, dass es bei den verschiedenen Vögeln ein äusserst schwankendes ist, selbst wenn man sich nur auf diejenigen bezieht, deren Blutkörper noch während der Messung spitz bleiben, wo es also noch nicht durch die Reagentien verändert ist. *Merula merula*  $14:5,5 = 2,54\ \mu$ ; *Corvus corax*  $15:6,25 = 2,4$ ; *Haematopus ostralegus*  $15,5:7 = 2,22\ \mu$ ; *Limosa lapponica*  $15:7 = 2,14\ \mu$ . Bei Blutkörperchen, die schon abgerundet gemessen sind, nimmt das Verhältnis zugunsten der kleinen Achse zu.

Die verschiedene Messung im spitzen oder runden Zustande bereitet auch bei der Grössenvergleichung der einzelnen Mittelwerte Schwierigkeiten. Es ist ausgeschlossen, dass beispielsweise ein Mittelwert von  $15:7 \mu$  spitz gemessen etwa einem solchen von  $15:7 \mu$  rund gemessen gleich ist, aber es ist auch nicht entscheidbar, welchen Zuwachs die kleine Achse bei einer bestimmten Verkürzung der grossen Achse erfährt. Ich versuchte, um eine exakte Grössenvergleichung vornehmen zu können, die Grössenbestimmung der Blutkörper nur von einer messbaren Ausdehnung abhängig zu machen. Ich liess Blutkörperchen in 0,2% NaCl-Lösung zu Kugeln aufschwellen, um nach Messung des Durchmessers und nach Abzug des nach den osmotischen Gesetzen in die Zelle eingedrungenen Wassers eine Volumenberechnung vorzunehmen. Aber abgesehen davon, dass der weitaus grösste Teil der Blutkörperchen zerplatzte, ich also zur Mittelwertbestimmung nicht die genügende Anzahl von Grössen zur Verfügung hatte, sah ich vor allen Dingen keine Möglichkeit, zu entscheiden, wann die Blutkörper voll zur Kugel aufgeschwollen waren; sowohl in 0,25% NaCl-Lösung, wie in 0,2% und 0,15% erschienen die Blutkörperchen nach 15—20 Minuten im Mikroskop als Kugeln, was den Gesetzen des osmotischen Druckes widerspricht.

Auch eine andere Eigenschaft der roten Blutkörperchen, sich bei längerem Stehen in isotonen Kochsalzlösungen zu kreisrunden Scheiben abzurunden, versuchte ich mir in dieser Beziehung zunutze zu machen. Wenn es auch gelingt, namentlich bei sich schnell abrundenden Formen, das Phänomen zu erhalten, so musste ich jedoch auch hier verzichten, eine exakte Vergleichung zu ermöglichen, da alle spitzen Formen und viele runde nach einiger Zeit so stark lädiert erscheinen, dass eine richtige Messung nicht mehr möglich ist.

Ich kann daher nur eine angenäherte Grössenvergleichung in meinen Betrachtungen vornehmen.

Es tritt jedoch auch bei einer solchen eine Regel deutlich hervor:

In allen systematisch einheitlichen Familien hat der grössere Vogel die grösseren Blutkörperchen.

Diese Regel zeigen deutlich die Columbidae, Rallidae, Scolopacidae, Charadriidae, Anatidae, Ardeidae, Falconidae, Striges,

Passeriformes. Freilich sind in den verschiedenen Familien die Körpergrössenunterschiede, die auch einen messbaren Unterschied im Mittelwert hervorrufen, recht verschieden. Bei den Rallen ruft schon ein Unterschied von etwa 200 g ein erhebliches Wachsen des Mittelwertes hervor, während bei den Enten *Cygnus olor*, der über dreimal so schwer ist, wie *Choristopus melanoleucus*, den gleichen Mittelwert wie dieser hat. Es braucht also ein grösserer Gewichtsunterschied noch keine Differenz im Mittelwert hervorzurufen, jedoch hat nie der grössere Vogel einer Familie kleinere Blutkörperchen als ein kleinerer der gleichen Familie.

Von dieser wichtigen Regel findet, wie die Tabelle zeigt, eine Ausnahme bei den Ratitae und Phasianidae statt. Obwohl *Casuarus* erheblich kleiner ist als *Struthio*, hat er doch einen grösseren Mittelwert (19:9,5 und 18:9  $\mu$ ). Man hat jedoch schon seit längerer Zeit als feststehend angenommen, dass wir in den drei untersuchten Formen nicht nahverwandte Vertreter einer grossen Gruppe vor uns haben, sondern dass es sich bei ihnen nur um Konvergenzerscheinungen handelt. Ich möchte daher die Tatsache, dass in dieser Gruppe das Wachsen des Mittelwertes gegen die abgeleitete Regel stattfindet, eher als Beweis jener Meinung gelten, als sie gegen die Regel sprechen lassen. Einer merkwürdigen Tatsache begegnen wir bei den Phasianidae. Die drei untersuchten Hühner haben trotz grosser Körperunterschiede (400 g; 1550 g; 4500 g) gleichgrossen Mittelwert; Putermännchen und -weibchen haben kleinere Blutkörperchen als die Pfauhenne, obgleich die Gewichte nach der abgeleiteten Regel ganz andere Ergebnisse forderten. Ich glaube nicht fehl zu gehen, wenn ich diese Abweichungen, mindestens bei echten Hühnern als ein Ergebnis der Rassenzucht betrachte. Die schnelle Heranzüchtung grosser Formen aus kleinen hat noch kein Wachsen der Blutkörperchen hervorrufen können. Bei dieser Erklärung müsste die Stammform des Puters nur etwa ebenso gross sein wie *Pavo*, und bei der Aufstellung der Stammform der Hühner kämen nur solche Spezies in Betracht, die mit nahverwandten wildlebenden Formen der Grössenregel gehorchten. Eine vergleichende Untersuchung, die ich nach diesem Urteil über die Rassenzucht an Tauben vorgenommen habe, hat mich in meiner Meinung bestärkt. Wieder hat hier eine durch die

Zucht schnell an Körpergewicht vergrösserte Form, die Römertaube, den gleichen Mittelwert wie *Columba livia*, obgleich sie über doppelt so gross ist, und diese Differenz bei solchen Gewichten liegt, wo in allen anderen Familien sicher ein messbarer Unterschied aufgetreten wäre. Freilich zeigen auch die Möven die Eigentümlichkeit, dass bei grösseren Gewichtsunterschieden keine Änderung des Mittelwertes eintritt. Es ist mir jedoch nicht möglich gewesen, hierfür einen Grund aufzufinden.

Ein Vergleich der Durchschnittsgrössen der Blutkörperchen der einzelnen Familien oder exakter, Vergleichen der Mittelwerte gleichgrosser Vögel aus verschiedenen Familien, zeigt, dass diese recht verschieden sind. Jedoch lässt sich wohl kaum ein Prinzip aufstellen, das allgemein diese Verschiedenheiten in sich begreift. Bei einer Vergleichung der Rallidae, Striges, Ardeidae einerseits und der Columbidae, Falconidae, Passeres andererseits scheint ein Einfluss der Lebensweise unverkennbar. Die erste Gruppe weist bei einer wenig körperliche Arbeit erfordernden Lebensweise verhältnismässig grosse Mittelwerte auf, während die zweite als gute Flieger, die durch ihre Bewegungsart hohe Arbeit zu leisten gezwungen sind, weit kleinere Blutkörper hat. So hat *Ortygometra porzana* (15:6,25  $\mu$ ) grössere Blutkörperchen als die etwa gleichgrosse *Peristera afra* (12,5:7  $\mu$ ) und *Merula merula* (14:5,5  $\mu$ ) und auch noch grössere als der um 50 g schwerere *Cerchneis sparveroides* (12,5:7  $\mu$ ); das Gleiche gilt von *Ardetta minuta* (14,5:7  $\mu$ ) und *Asio scops* (14,5:7  $\mu$ ) einerseits und *Turtur douraca* (12,5:7  $\mu$ ) andererseits. Nicht minder auffällig sind die Unterschiede zwischen den etwa gleichgrossen *Gallinula chloropus* (15:7,5  $\mu$ ) und *Tinnunculus tin.* (13:7,5  $\mu$ ), zwischen *Syrnium aluco* (15:7,5  $\mu$ ) und *Columba livia* (14:7  $\mu$ ) und endlich zwischen *Ardea cocoi* (16:7,5  $\mu$ ) und *Bubo bubo* (16:7,5  $\mu$ ) einerseits und dem bedeutend schwereren *Aquila chrysaetus* (15,5:7,5  $\mu$ ) andererseits. Alle Vergleichen zeigen deutlich, dass die wenig fliegenden Formen weit grössere Blutkörper haben als die guten Flieger. Man könnte diese Tatsache durch das Zusammenwirken zweier Faktoren erklären. Die guten Flieger erreichen durch die kleineren Blutkörper einen lebhafteren Gasaustausch; ferner wird durch den schnelleren Blutkörperchenverbrauch bei der viel Arbeit erfordernden Lebensweise den Erythrozyten die Möglichkeit genommen, zu grossen Formen heranzuwachsen.



Diesem durch die Vergleichung obiger Gruppen gewonnenen Resultat widersprechen vor allem die Befunde bei den Hühnern. Diese haben trotz ihrer bodenständigen Lebensweise auffallend kleine Blutkörperchen. Die etwa 9mal so schwere Wachtel hat den gleichen Mittelwert ( $11,25:6,25 \mu$ ) wie *Habropyga subflava* ( $11:6,25 \mu$ ) und mit Ausnahme von *Pavo cristatus* weisen alle untersuchten Vertreter dieser Familie, z. B. den Falken gegenüber, kleinere Blutkörper auf als sie nach ihrer Körpergrösse und der oben abgeleiteten Regel haben dürften. Wenn auch diese Befunde durch die Deutung, die ich über Einwirkung der Zucht gegeben habe, geändert werden, so kommen doch noch den Hühnern verhältnismässig kleine Blutkörper zu.

Eine eigentümliche Stellung zu der gefolgerten Einwirkung der Lebensweise nehmen die Laridae auf Grund ihrer gleichen Mittelwerte ein. Während sich *Larus marinus* dem Prinzip noch recht gut fügt, passt *Larus fucus* wenig und *Larus ridibundus* gar nicht hinein.

Die Charadriidae und Anatidae, die mit ihrer Lebensweise zwischen den beiden oben aufgestellten Gruppen in der Mitte stehen, fügen sich dem abgeleiteten Prinzip sehr gut.

Bevor ich in meinen Darstellungen fortfahre, möchte ich nicht versäumen, meine Messungen mit denen anderer Autoren zu vergleichen. Sehr umfangreiche Messungen sind von Gulliver (1845) angestellt worden. Seine Zahlen, die ich in der Tabelle angeführt habe, sind durchweg bedeutend kleiner als die meinigen. Da Gulliver nicht die Art und Weise angibt, wie er einen Mittelwert zwischen den verschiedenen grossen Blutkörperchen des Vogels zieht, bin ich ausserstande, über die vorliegenden Differenzen eine Erklärung zu geben. Auch die beiden nach Hayem angegebenen Werte sind kleiner als meine. Anders steht es mit denen Welckers. Mit Ausnahme des für *Gallus dom.*, den er wohl von Gulliver übernommen hat, was durch die zu genaue Übereinstimmung der Zahl möglich erscheint, lassen sich seine Messungen sehr gut mit meinen in Einklang bringen. Die Blutkörperchen der Taube hat Welcker in einem weniger abgerundeten Stadium wie ich gemessen, die grosse Achse ist etwas grösser, die kleine um entsprechendes kleiner. *Passer montanus* und die Ente, nach meiner Schätzung von der Grösse von *Anas superciliosa*, habe ich in weniger abgerundetem Zustand gemessen.



### Die Anzahl der roten Blutkörperchen.

Die Anzahl der roten Blutkörperchen, welche die verschiedenen Vögel in einem cmm Blut besitzen, ist ausserordentlich verschieden. Ich konnte bei meinen Zählungen ein Minimum von 1 715 000 und ein Maximum von 5 400 000 feststellen. Soviel ich weiss, sind bisher keine Untersuchungen vorgenommen worden, um diese Differenzen in der Zahl, die ihre Gründe haben müssen, aufzuklären. Ich möchte nun im folgenden Abschnitt den Versuch unternehmen, die Faktoren zu skizzieren, die in der Hauptsache diese Unterschiede bedingen.

Man wird nun gerade in Hinsicht solcher Untersuchungen gegen das von mir verwandte Material Bedenken erheben können. Die Gefangenschaft schadet den Tieren, vor allem Vögeln; es werden bei den Untersuchungen nicht die natürlichen Verhältnisse zutage treten. Allein ich konnte mich im Laufe der Untersuchungen, namentlich auch durch Vergleiche mit freilebenden Formen, was ich an geeigneten Stellen ausführen werde, davon überzeugen, dass sich das Vogelmaterial eines zoologischen Gartens weit besser als frisch aus der Natur genommenes eignet, wenn man nur vorsichtig genug bei seiner Auswahl verfährt, d. h. zunächst sich an solche Familien hält, die die Gefangenschaft gut vertragen, und dann stets nur solche Exemplare nimmt, die sicher durchaus gesund sind. Die Nachteile einer Gefangenschaft werden auch dadurch verringert, dass man sich bemüht, die Vögel möglichst ihrer Lebensweise entsprechend gefangen zu halten, und gerade in dieser Hinsicht ist das Material des Berliner Zoologischen Gartens ein sehr günstiges, da bei den reichen Mitteln, die zur Verfügung stehen, und der grossen Sorgfalt, die darauf verwandt wird, zum Teil Bedingungen geschaffen werden, die einem Naturleben sehr nahe kommen. Den durch die Gefangenschaft hervorgerufenen Nachteilen stehen unleugbar grosse Vorteile gegenüber. Es werden viele Faktoren ausgeschaltet, die in der Natur auf die Zahl einwirken und die Grundregeln verschleiern würden. Die Tiere halten sich alle am selben Ort auf, die Temperatur, die Luftdichte sind dieselben, kurz Klima- und Ortsunterschiede scheiden als zu beachtende Faktoren aus. Ferner haben alle Vögel eine gleich gute und reichliche Ernährung; da ich mich durch Experimente von dem grossen Einfluss dieses Faktors überzeugen konnte (ich werde es an den geeigneten

Stellen näher ausführen) muss ich gerade dies als den grössten Vorteil der Gefangenhaltung dem Freileben gegenüber bezeichnen.

In diesen bisherigen Überlegungen werde ich durch Untersuchungen von Fatham an Haselhühnern bestärkt. Er hat Zählungen an 50 Individuen dieser Art vorgenommen und ein Minimum von 3 600 000 und ein Maximum von 5 800 000 festgestellt, ein Unterschied, wie ich ihn nie bei meinen ganzen Untersuchungen vorfand, und der es von vornherein als unmöglich erscheinen lässt, Regeln, welche die Zahl der Blutkörperchen beherrschen, aufzufinden. Freilich scheint mir hier eine andere Erklärung als die Einwirkung nicht kontrollierbarer Faktoren in der Natur möglich. Fatham gibt an, dass er Untersuchungen nur an zwölf lebenden Tieren vorgenommen habe, die übrigen waren frisch getötet; die Todesart gibt er nicht an. Nun ist man, wie ich glaube, nur dann gezwungen, Untersuchungen an getötetem Material vorzunehmen, wenn man sich an geschossene Tiere hält. Sollte dies der Fall gewesen sein, so dürften die an frisch getöteten Tieren vorgenommenen Resultate keine Gültigkeit haben. Es wird nämlich bei Blutverlusten nach kurzer Zeit dem Blut aus allen Organen Flüssigkeit zugeführt, so dass das Blutbild wesentlich geändert wird. Ich hatte selbst Gelegenheit, mich hiervon an einer flügelahm geschossenen *Columba palumbus* L. zu überzeugen, die ich erst eine Stunde nach dem Schuss untersuchen konnte. Die Zahl der roten Blutkörper in 1 cmm betrug ungefähr nur die Hälfte der Zahl, die ich als Durchschnitt bei der Haustaube festgestellt hatte. Ich möchte mich also zunächst dahin aussprechen, dass die grosse von Fatham festgestellte Differenz mehr ihre Erklärung durch die Todesart als durch Eigentümlichkeit der Individuen findet.

Für meine Zählungen stand mir ein Thoma-Zeisscher Zählapparat zur Verfügung. Als Verdünnungsflüssigkeit benutzte ich anfangs 0,65 % Na Cl-Lösung. Ich setzte jedoch später zu je 200 ccm dieser Lösung 100 ccm konzentrierten Glycerins hinzu, um so fast das spezifische Gewicht des Blutes zu erreichen. Ich hatte nämlich bei meinen ersten Zählungen bemerkt, dass die Verteilung auf dem Zählnetz zu wünschen übrig liess. Die Zählungen an demselben Tier unterschieden sich nicht selten um 3—400 000. Ich musste dies dem Umstande zuschreiben, dass die Blutkörper in dem in die Zählkammer gebrachten Tropfen

schnell zu Boden sanken, so dass beim Auflegen des Deckglases die Verteilung im Tropfen schon nicht mehr gleichmässig war. Ich musste also der Zählflüssigkeit eine chemisch indifferente Flüssigkeit zusetzen, welche ein höheres spezifisches Gewicht als Wasser hatte und keine osmotischen Wirkungen ausübte. Glyzerin hat die geforderten Eigenschaften in vollstem Umfange. Erst später fand ich, dass wahrscheinlich aus dem gleichen Grunde in der Hayem'schen Zählflüssigkeit 30 ccm Glyzerin in 100 ccm Flüssigkeit enthalten sind. Ich erreichte durch den Zusatz von Glyzerin auch das Gewünschte. Erst nach fünf Minuten waren die Blutkörper in der Zählkammer zu Boden gesunken und die Verteilung auf dem Zählnetz war meistens gut. Die grossen Differenzen bei Zählungen desselben Individuums blieben aus, manche unterschieden sich bei etwa 1500 gezählten Blutkörpern nur um zwei im Endresultat. Kamen aber grössere Differenzen vor, welche ich jedoch mehr auf in der Eile der Blutentnahme nicht bemerkte Fehler als auf technische Mängel zurückführen möchte, so wurden die Zählungen solange wiederholt, bis ich über die richtige Zahl nicht mehr im Zweifel sein konnte. Gewöhnlich wurden von jedem Vogel zwei Zählungen gemacht. Die Verdünnung wurde meist 100 fach genommen, die geringste Verdünnung, die mit Blutpipetten zu erzielen ist, um hierdurch die Zahl, mit der die gezählten Blutkörperchen zu multiplizieren sind, möglichst klein zu bekommen. Nur bei Vögeln, die 4 000 000 und mehr Blutkörper in 1 cmm hatten, wurde die Verdünnung 150 fach genommen. Das Blut zu Zählungen entnahm ich stets einer Armvene. Im übrigen hielt ich mich an die für die Zähltechnik allgemein gültigen Vorschriften.

**Tabelle.** (Seite 422 und 423.)

Die Tabelle unterscheidet sich von der früher aufgestellten dadurch, dass noch die Zahl der Blutkörper in 1 cmm und die Durchschnittsgewichte, die Dr. Heinroth durch lange Jahre gesammelt hat, hinzugefügt sind, letzteres um den Ernährungs- und Gesundheitszustand der untersuchten Individuen zu beurteilen. Mittelwert und Gewicht sind beibehalten, da sie für die Zahl von grosser Wichtigkeit sind.

Bei der Auswahl der Familien wurde vor allem darauf geachtet, dass sie verschiedene, in der Familie aber möglichst

Tabelle zu dem Kapitel: Die Anzahl der roten Blutkörperchen.

	Mittelwert in $\mu$	Anzahl	Gewicht	Heinrothsche Gewichte und Gutacht. über die festgestellten Gewichte
<b>Struthiomorphea.</b>				
Casuarus galeatus <i>Bonn</i>	20:10—18:9	2 560 000		36 kg
Rhea americana L.	17,5:9	2 010 000		11 $\frac{3}{4}$ kg
Struthio camelus L.	18:8	2 560 000		
<b>Tinamiformes.</b>				
Rhynchotus rufescens <i>Temm</i>	16,25:6,25	2 290 000	910 g	gut
<b>Galliformes.</b>				
Coturnix coturnix L.	11,25:6,25	4 030 000	95 g	gut
Zwerghahn	14:7	3 316 000	400 g	
Negerhahn	14:7	3 322 000	1550 g	
Langshanhahn	14:7	3 376 000	4500 g	
Numida meleagris L.	15:7	2 700 000	1500 g	
Pavo cristatus L.	16:7,5	2 094 000	4000 g	fett 6500 g
Weibchen				Männchen
Meleagris gallopavo L.	15,5:7	2 370 000	4500 g	
Weibchen				
Meleagris gallopavo L.	15,5:7,5	2 240 000	12500 g	
Männchen				
<b>Columbiformes.</b>				
Peristera afra L.	12,5:7	3 282 000	70 g	leidlich
Turtur douraea <i>Hodgs</i>	13:7	4 200 000	150 g	
Columba livia L.	14:7	3 600 000	400 g	Durchschnitt
<b>Lariformes.</b>				
Larus ridibundus L.	15:7,5	3 285 000	280 g	gut
Larus marinus L.	15:7,5	3 360 000	1500 g	1500—1800 g
<b>Gralliformes.</b>				
a) Rallidae.				
Ortygometra porzana L.	14:7	2 565 000	85 g	gut
Gallinula chloropus L.	15:7,5	2 270 000	275 g	164—300 g
Porphyrio poliocephalus <i>Lath</i>	16:7,5	1 715 000	465 g	
b) Scolopacidae.				
Tringa canutus L.	15:6,25	3 210 000	115 g	
Limosa lapponica L.	15:7	3 390 000	230 g	gut

Tabelle zu dem Kapitel: Die Anzahl der roten Blutkörperchen.

	Mittelwert in <i>a</i>	Anzahl	Gewicht	Heinrothsche Gewichte und Gutacht. über die festgestell- ten Gewichte
<b>e) Charadriidae.</b>				
Charadrius dubius <i>Scop</i>	15:6,25	3 500 000	55 g	38 g; also fett
Vanellus cayennensis <i>Gm</i>	15,5:7	2 920 000	295 g	
Haematopus leucopus <i>Garn</i>	15,5:7	2 870 000	665 g	ostralegus 600—650 g
<b>Anseriformes.</b>				
Nettion crecca L	14,5:6,25	3 140 000	230 g	330—375 g schlecht
Anas superciliosa <i>Gm</i> (Schwimmende)	14,5:7	2 800 000	1150 g	
Fuligula marila L (Tauchente)	14,5:7	2 675 000	1450 g	1350 Männchen frei
Choristopus melanoleucus <i>Less</i>	16:7,5	2 200 000	2625 g	
Cygnus olor L Weibchen	16:7,5	2 165 000	8500 g	Männchen 22—25 Pfund
<b>Ardeidae.</b>				
Ardetta minuta L	14,5:7	3 450 000	145 g	frei 250 g
Ardetta erythromelas <i>Vieill</i>	15:8	3 140 000	500 g	500—575 g
Ardea cocoi <i>F. Héron</i>	16:7,5	2 700 000	2000 g	1930 g fett
<b>Falconiformes.</b>				
Cerchneis sparveriioides <i>Vig</i>	12,5:7	3 360 000	135 g	
Tinnunculus tin L	13:7,5	3 030 000	280 g	260 g Durch- schnitt
Buteo vulgaris Bcht	15,5:7,5	2 700 000	1500 g	500—1840 g
Aquila chrysaëtus L	15,5:7,5	2 350 000	4600 g	Weibchen fett 4500 g
<b>Strigiformes.</b>				
Asio scops L	14,5:7	3 550 000	155 g	
Syrnium aluco L	15:7,5	2 320 000	475 g	
Bubo bubo L	16:7,5	2 100 000	2800 g	
<b>Psittaciformes.</b>				
Melopsittacus undulatus Shaw	12,5:5,5	4 300 000	30 g	Durchschnitt
<b>Passeriformes.</b>				
Habropyga subflava <i>Vieill</i>	11:6,25	5 400 000	10 g	"
Passer montanus L	12,5:6,25	5 200 000	30 g	"
Merula merula L	14:5,5	3 526 000	75 g	Durchschn 90 g fett 110
Corvus corax L	15:6,25	3 925 000	1500 g	gut

Die vierte Spalte enthält Gewichte, die mir Dr. Heinroth, praktisch wissenschaftlicher Leiter des Berliner Zool. Gartens, überliess, und die er durch Jahre gesammelt hat.

gleichartige Lebensweise hatten, dass sie systematisch einheitlich waren und ihre Gefangenhaltung im hiesigen Zoologischen Garten möglichst ihrer Lebensweise gleichkam. Aus jeder Ordnung wurde die charakteristischste Familie ausgewählt und mehr als eine Familie, wenn die obengenannten Gesichtspunkte es erforderlich machten. Von den vorhandenen Ordnungen sind nicht untersucht worden: Die Apterygiformes, Procellariformes, Pygodes und Pices, weil keine Vertreter hiervon vorhanden waren. Ferner nicht die Cypselimorphae: es ist mir trotz meiner Bemühungen nicht gelungen, eines Seglers habhaft zu werden, und die anderen Familien waren nur in so wertvollen Exemplaren vertreten, dass ich von einer Untersuchung absah. Von den Sphenisciformes und Steganopodes waren für meine Zwecke nicht genügend in der Grösse ausreichend verschiedene Exemplare vorhanden. Von den Tinamiformes konnte ich nur *Rhynchotus rufescens* untersuchen: *Crypturus* starb mir bei der Blutentnahme an Herzkrämpfen, und ich wollte mich nicht der Gefahr aussetzen, noch andere so teure Exemplare dieser Ordnung durch meine Untersuchungen zu töten, da auch sie schon infolge längerer Gefangenschaft an Herzschwäche litten. Von den gewählten Familien wurden drei Exemplare untersucht, eine kleine, eine mittlere und eine grössere Form. Nur in solchen Familien wurden mehr als drei Arten untersucht, wo eine Spezies durch eine abweichende Lebensweise etwas Neues zu zeigen versprach, oder zur Bestätigung eines bei der Familie aufgetauchten Gesichtspunktes die Untersuchung einer grösseren Anzahl nötig war.

Vergleicht man die in den einzelnen Familien erhaltenen Zahlen, so ergibt sich folgende, einfache Grundregel:

In jeder Familie, deren Arten eine Lebensweise haben, die annähernd die gleiche körperliche Arbeit erfordert, hat der Vogel, welcher die kleineren Blutkörperchen hat, die grössere Zahl.

Diese Regel zeigt sich deutlich bei den Phasianidae, Rallidae, Charadriidae, Anatidae, Ardeidae und Striges; von 45 untersuchten Vögeln verschaffen also 29 dieser Regel Geltung. So einfach und selbstverständlich sie ist, so gut ist sie geeignet, in die verworrenen Zahlen der roten Blutkörperchen bei den einzelnen Vögeln Licht zu bringen. Diese Regel muss zunächst feststehen, wenn man über andere Faktoren, die noch die Zahl beeinflussen,



ein richtiges Urteil gewinnen will. Kommen diese nicht in Betracht, so kann man auf Grund der Regel in folgender Art vorherbestimmen, wieviel Blutkörper der Vogel im cmm hat. Kennt man von zwei Arten einer Familie den Mittelwert und die Zahl, so kann man von einem dritten Vogel derselben Familie, von dem man den Mittelwert der Blutkörper kennt, die Zahl angenähert angeben, da diese zwischen den beiden obengenannten liegen muss, — näher der einen oder der anderen Zahl, je nachdem der Mittelwert sich mehr dem einen oder anderen nähert. Diese Vorherbestimmung nahm ich, nachdem ich die Regel erkannt hatte, bei meinen Untersuchungen stets vor, und es gelang mir in den meisten Fällen, die Zahlen bis auf die Hunderttausende genau zu bestimmen. Freilich muss stets untersucht werden, ob nicht andere Faktoren, deren Einwirkung ich später diskutieren will, Abweichung von der Regel erfordern. Aus der Regel ist auch ersichtlich, wie wichtig es ist, den wahren Mittelwert der Blutkörper eines Vogels zu kennen, denn schon ganz geringe Differenzen rufen eine beträchtliche Änderung in der Zahl hervor. So hat *Columba livia* bei einer um  $1\ \mu$  grösseren Hauptsache des Mittelwertes 700 000 Blutkörper in 1 cmm weniger als *Turtur douraca*; zwischen *Gallinula chloropus* und *Porphyrio poliocephalus* ruft der gleiche Unterschied im Mittelwert eine Differenz von 550 000 in der Zahl hervor. Man kann umgekehrt nach der festgestellten Regel die Zahlen als objektive Daten dazu benutzen, die Mittelwerte auf ihre Genauigkeit zu prüfen. So zeigt z. B. der grosse Unterschied der Zahlen von *Buteo vulgaris* und *Aquila chrysaëtus*, dass der spitzgemessene Mittelwert ( $15,5:7,5\ \mu$ ) von *Buteo vulgaris* kleiner als der rund gemessene ( $15,5:7,5\ \mu$ ) von *Aquila chrysaëtus* ist; die Differenz zwischen den Zahlen von *Meleagris gallopavo* Männchen und Weibchen bestätigt, dass auch ein Unterschied im Mittelwert vorliegen muss, an dem man nach der Messung allein hätte zweifeln können; bei *Ardetta erythromelas* und *Ardea cocoi* zeigt die Zahlendifferenz, dass ein Mittelwert von  $15:8\ \mu$  kleiner als ein solcher von  $16:7,5\ \mu$  ist.

Ein Ergebnis der Regel wäre, dass Vögel mit gleichgrossem Mittelwert gleich viel Blutkörper im cmm haben müssen, wenn ihre Lebensweise nicht wesentlich voneinander verschieden ist. In der Tat ist dies der Fall, und das Stattfinden dieser Folgerung

ist ein guter Beweis, dass die Regel zu Recht besteht. *Pavo cristatus*, *Choristopus melanoleucus*, *Cygnus olor*, *Bubo bubo* haben den gleichen Mittelwert  $16:7,5 \mu$  und die gleiche Zahl 2 094 000; 2 200 000; 2 165 000; 2 100 000. Die geringen Differenzen zeigen auch gleichzeitig, auf welchen Unterschieden man Schlüsse aufbauen kann. Ferner haben *Vanellus cayennensis* und *Haematopus leucopus* gleichgrosse Blutkörper, ihre Zahlen unterscheiden sich nur um 50 000. Dasselbe gilt von *Larus ridibundus* und *Larus marinus*, der Unterschied beträgt nur 75 000. Die Zählungen von *Ardea cocoi* nahm ich an zwei verschiedenen Individuen vor und fand nur eine Differenz von 40 000. Die drei verschieden grossen Hühner haben bei gleichem Mittelwert von  $14:7 \mu$  fast genau gleiche Zahlen, — der grösste Unterschied beträgt nur 60 000.

Wie der Regel über die Grösse der Blutkörper, so widersprechen auch hier die Strausse der abgeleiteten Regel. Freilich kann ich bei ihnen für die Richtigkeit der Zahlen nicht bürgen. Ich konnte nämlich nur von *Casuarus geleatus* 2 Zählungen machen, da es 3 mal gelang ihn genügend festzuhalten. Bei den anderen ausserordentlich scheuen Tieren war dies nur 2 mal möglich, so dass ich für die angegebenen Zahlen keine Kontrollzählung anstellen konnte. Es ist sehr leicht möglich, dass ich bei der sehr schwierigen Blutentnahme nicht beachtete Fehler begangen habe.

Ein zweiter Faktor, der auf die Zahl der roten Blutkörper allgemein bestimmend einwirkt, ist die ständige körperliche Arbeit, die ein Vogel bei seiner Lebensweise zu leisten hat. Da die roten Blutkörper die Funktionen haben, den Sauerstoff aus der Luft zu entnehmen und den einzelnen Teilen des Körpers zwecks Verbrennung energiehaltiger Stoffe zuzuführen, wird man vermuten können, dass z. B. eine Lebensweise, die hohe energetische Leistungen fordert, eine Erhöhung der Zahl der roten Blutkörperchen im cmm zur Folge hat. Dem ist in der Tat so, wie ich durch meine Untersuchungen zeigen kann. Bei der Verfolgung dieses Gesichtspunktes in den Untersuchungen machen sich die Nachteile geltend, die einem Material von gefangenen Vögeln anhaften. Wie ich schon früher erwähnte, ist es ausgeschlossen, den Tieren in der Gefangenschaft die Lebensumstände zu verschaffen, die denen der Natur gleichkommen. Die Zahl der Familien, an denen man die Einwirkung der Lebensweise auf die

Zahl der roten Blutkörper zeigen kann, wird beschränkt; auch darf ich mich bei den Ausführungen über diesen Gesichtspunkt nicht auf die Lebensweise der Tiere in der Natur stützen, sondern muss die Gefangenhaltung im Zoologischen Garten zugrunde legen, denn die Einwirkung der Faktoren auf die Zahl macht sich schon in kurzer Zeit, einigen Wochen, geltend, wie aus Beispielen der Literatur hinlänglich bekannt ist. Ein sehr gutes Beispiel ist das von Viault berichtete; schon nach 14 Tagen Aufenthalt auf dem Chimborazzo konnte er bei sich und seinen Begleitern eine starke Vermehrung der roten Blutkörper von 5 auf 7 Millionen feststellen.

Von den durch mich untersuchten Familien stehen als gute Flieger den mehr am Boden lebenden oder weniger fliegenden Formen folgende fünf Familien gegenüber: Columbidae, Laridae, Falconidae, Scolopacidae und Passeres. Von diesen wurden *Columba livia* und *Turtur douraca* freifliegend gehalten, *Peristera afra*, *Cerchneis sparverio* und *Habropyga subflava* in engen Käfigen, die Falken, mit Ausnahme von *Aquila chrysaetus*, die Schnepfen und *Corvus corax* in grösseren Käfigen, die ihnen ein ausgiebiges Fliegen jedoch nicht gestatten, die Möven in einer grossen Volière, *Merula merula* und *Passer montanus* wurden im Freien gefangen. Schon an diesen verschiedenen gefangen gehaltenen Tieren lässt sich ein Einfluss der Lebensweise gut zeigen. Die Arten, denen durch die Gefangenschaft in engeren Käfigen die Möglichkeit einer ausgiebigen Bewegung genommen ist, zeigen durchweg geringere Zahlen. *Peristera afra* müsste eine grössere Zahl von Erythrozyten in cmm als *Turtur douraca* und *Columba livia* haben, da sie einen kleineren Mittelwert von  $12,5:7 \mu$  gegen  $13:7 \mu$  und  $14:7 \mu$  hat, nichtsdestoweniger übertrifft sie *Turtur douraca* um etwa 900 000 und *Columba livia* um 300 000; mit *Cerchneis sparverio*, der den gleichen Mittelwert ( $12,5:7 \mu$ ) hat und genau so gefangen gehalten war, wie sie, hat sie annähernd die gleiche Zahl (3 282 000 und 3 360 000). Die Möven zeigen bei einer fast dem Naturleben gleichen Gefangenhaltung weit höhere Zahlen als *Peristera afra*. *Cerchneis sparverio* und *Tinnunculus tinnunculus*, obgleich sie noch grössere Mittelwerte haben; mit den Schnepfen, die nur wenig kleinere Mittelwerte haben, haben sie gleiche Zahlen, so dass auch ihnen gegenüber sich noch gut der Einfluss der natürlichen Gefangenhaltung zeigt. Schliesslich hat der freilebende Passer

montanus bei grösserem Mittelwert (12,5:6,25  $\mu$  gegen 11:6,25  $\mu$ ) eine nur wenig kleinere Zahl als *Habropyga subflava* (5 200 000 und 5 400 000).

Weit besser als bei der Vergleichung der guten Flieger untereinander zeigt sich die Einwirkung des Faktors bei einer Gegenüberstellung der einzelnen Familien mit ihrer Lebensweise, also Columbidae, Laridae, Falconidae, Passeres einerseits und der Phasianidae, Rallidae, Anatidae, Striges andererseits. Die erste Gruppe zeigt im allgemeinen weit höhere Zahlen als die zweite. Freilich muss man sich hier mehr als vorhin gegenwärtig halten, dass die zweite Gruppe grössere Mittelwerte, darum also auch schon kleinere Zahlen hat. Jedoch auch dann weisen die zuerst genannten Familien höhere Zahlen auf. Sehr auffällig ist der Unterschied zwischen den beiden Extremen der aufgestellten Gruppen, den Columbidae und Laridae gegen die Rallidae. *Columba livia* hat bei gleichem Mittelwert (14:7  $\mu$ ) wie *Ortygometra porzana* etwa 1 000 000 mehr; desgleichen *Larus ridibundus* und *Larus marinus* (15:7,5  $\mu$ ) im Vergleich zu *Gallinula chloropus*, die mit ihnen gleiche Norm hat. Auch die Vergleiche zwischen *Columba livia* (14:7  $\mu$  und 3 600 000) einerseits und Zwerghahn, Negerhahn, Langshan (14:7  $\mu$  und im Durchschnitt 3 350 000), *Anas superciliosa* (14,5:7  $\mu$  und 2 800 000) und *Fuligula marila* (14,5:7  $\mu$  und 2 675 000) andererseits, zwischen *Coturnix coturnix* (11,25:6,25  $\mu$  und 4 030 000) und *Habropyga subflava* (11:6,25  $\mu$  und 5 400 000), den Möven und *Asio scops*, *Limosa lapponica* und *Numida* geben ein gleiches Resultat. Die Charadriidae halten sowohl in der Lebensweise als auch in der Zahl zwischen den beiden Gruppen die Mitte. Wenn ich also auch die Einwirkung der Lebensweise nicht in so ausgiebiger Weise darlegen kann, wie ich dies bei der zuerst entwickelten Regel getan habe, weil ich für meine Untersuchungen nur gefangen gehaltenes Material verwenden konnte, so dürfte es wohl nach den angeführten Beispielen keinem Zweifel unterliegen, dass die Lebensweise einen grossen Einfluss auf die Zahl der roten Blutkörper hat, den man kurz dahin angeben kann, dass eine Lebensweise, welche stets hohe Arbeitsleistungen erfordert, die Zahl im Vergleich zu anderen Lebensweisen erhöht. Freilich darf der Gegensatz in der Lebensweise nicht so gering sein, wenn eine Einwirkung auf die Zahl stattfinden soll. An die Atmungs-

tätigkeit von *Fuligula marila*, einer guten Tauchente, werden sicher höhere Anforderungen gestellt, als an die von *Anas superciliosa*; es zeigt sich in den Zahlen jedoch kein Unterschied. *Fuligula marila* hat bei einem wenig grösseren Mittelwert (jene Unterschiede, die, wie ich schon ausgeführt, mit Sicherheit nicht feststellbar sind), etwas weniger an Zahl.

Zum Schluss dieses Abschnittes möchte ich noch einige Ausführungen über den Einfluss von Ernährungszuständen auf die Zahl machen. Durch einige Beispiele bei meinen Untersuchungen wurde ich auf diesen Faktor aufmerksam und stellte dann, um darüber Sicherheit zu gewinnen, einige Experimente an. Die aus der Natur im Winter eingefangene *Merula merula*, welche erheblich weniger als das Durchschnittsgewicht einer Amsel wog, hatte trotz kleineren Mittelwerts weniger Blutkörper als *Corvus corax*. Die nur 145 g wiegende *Ardetta minuta* hatte bei gleichem Mittelwert weniger Blutkörper als *Asio scops*, obwohl die Reiher im Durchschnitt weit mehr Erythrozyten haben. *Nettion crecca* hat bei kleinerem Mittelwert ( $14,5:6,25 \mu$  und  $15:6,25 \mu$ ) eine kleinere Zahl (3 140 000 und 3 210 000) als die sicher auch schlecht ernährte *Tringa canutus*, und beide weniger Blutkörper als *Charadrius dubius* (3 500 000) im guten Ernährungszustand. Diese Beispiele legen nahe, hier den Einfluss der Ernährung zu vermuten. Um mir Sicherheit hierüber zu verschaffen, hielt ich eine Taube, welche die Zahl 3 608 000 hatte, 2 Wochen bei schmaler Kost und konnte sodann eine Abnahme auf 3 210 000 feststellen. Der Einfluss der Ernährung ist also sicher und ein ziemlich beträchtlicher. Die hohen Zahlen, welche die beiden Reiher, *Ardetta erythromelas* und *Ardea coccyz* zeigen, liessen sich gut durch die Einwirkung der guten Ernährung erklären, denn die Reiher vertragen die Gefangenschaft vorzüglich, und die von mir untersuchten Exemplare waren ausnehmend gesund.

Hauptsächlich wohl auf Grund der verschiedenen guten oder schlechten Ernährung würde sich ein aus der Natur genommenes Material schlecht für die ausgeführten Untersuchungen eignen, denn durch diesen Faktor würde die Grundregel verdeckt worden sein, welche für die Beurteilung aller anderen Faktoren wichtig ist. Mit Hilfe der beschriebenen Faktoren lassen sich alle die in den Zahlen der Liste auftretenden Unterschiede erklären, so dass hiermit für die von mir untersuchten Vögel eine Heranziehung



anderer Deutungen nicht mehr nötig ist. Freilich wird sich wohl bei Untersuchungen von freilebenden Formen die Zahl jener Faktoren noch vergrössern.

Wenn ich die Resultate des II. Teiles zusammenstelle, so ergibt sich folgendes:

1. Die Grösse der roten Blutkörperchen schwankt selbst bei einem Individuum. Bei Blutkörperchen, die während der Messung spitz bleiben, kann man erkennen, dass bei grösseren Blutkörperchen hauptsächlich die grosse Achse wächst; die kleine verändert sich wenig.

Die Durchschnittsgrösse richtet sich in den systematisch einheitlichen Familien nach der Körpergrösse: Der grössere Vogel hat die grösseren Blutkörperchen.

Die verschiedenen Familien haben verschieden grosse Blutkörperchen. Bei der Mehrzahl von ihnen lässt sich dieser Unterschied aus der Lebensweise erklären. Schnelle Heranzüchtung von Körpergrösse übt keinen Einfluss auf die Grösse der Blutkörperchen aus.

2. Für die Anzahl der roten Blutkörperchen gilt die Grundregel:

In jeder Familie, deren Arten eine Lebensweise haben, die annähernd die gleiche körperliche Arbeit erfordert, hat der Vogel, welcher kleinere Blutkörperchen hat, die grössere Anzahl.

Hieraus folgt: Vögel, welche gleichgrosse Blutkörperchen haben und annähernd die gleiche Lebensweise, haben gleiche Anzahl.

Der Einfluss der Lebensweise ist dahin zu skizzieren, dass eine Lebensweise, welche ständig hohe Arbeitsleistungen bedingt, die Zahl der Blutkörperchen erhöht.

Als dritter Faktor, der die Zahl beeinflusst, ist die Ernährung zu nennen. Eine gute Ernährung erhöht die Anzahl, eine schlechte vermindert sie. Der Einfluss dieses Faktors ist beträchtlich.



**Literaturverzeichnis.**

1. Dantschakoff, W.: Über die Entwicklung des Knochenmarks bei den Vögeln. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 74, 1909.
2. Denys: Sur la structure de la moelle des os et la genèse du sang chez les oiseaux. La Cellule, Tome 4, 1887.
3. Gulliver, G.: On the size of the red corpuscles of the blood of the Vertebrata. Proc. of the Zool. Soc. London 1845.
4. Hansen, F. C. C.: Über Eisenhämatein. . . . Zeitschr. f. wissensch. Mikr., Bd. 22, 1905.
5. Hayem, G.: Du sang et de ses altérations anatomiques. Paris 1899.
6. Langer, K.: Über das Gefäßsystem der Röhrenknochen. Denkschr. d. k. Akad. d. Wissensch., Math.-Naturw. Klasse, XXXVI, Wien 1876.
7. Mayer, S.: Bemerkungen über die sogenannten Sternzellen der Leber und die Struktur der kapillaren Blutgefäße. Anat. Anz., Bd. 16, 1899.
8. Maximow, A.: Die embryonale Histogenese des Knochenmarks der Säuger. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 76, H. 1.
9. Pfitzner, W.: Zur pathologischen Anatomie des Zellkerns. Virchows Arch., Bd. 103, 1886.
10. Schulze, F. E.: Zellmembran, Pellicula, Cuticula, Crusta. Anat. Anz. Bd. 12, Ergänzungsheft.
11. Van der Stricht: Nouvelles recherches sur la genèse des globules rouges. Arch. de biologie, Tome XII.
12. Weidenreich, F.: Die roten Blutkörperchen. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch., Bd. 13 und 14.
13. Derselbe: Die Entstehung der weissen Blutkörperchen im postfetalen Leben. Verh. d. anat. Ges., 18. Vers., Genf 1905.
14. Derselbe: Beiträge zur Kenntnis der granulierten Leukozyten. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 72, 1908.

Weitere den Gegenstand der Arbeit betreffende Literatur siehe

15. Weidenreich, F. und 1. Dantschakoff, W.

### Erklärung der Textfiguren.

- Fig. 1. Arterien und Venen des Knochenmarks am Foramen nutritium. Breite 50 fach vergrößert; Länge 200 fach vergrößert. a und b sind die Arterien, welche die obere Hälfte des Markes mit Gefäßen versorgen. c hat die gleiche Aufgabe für den unteren Teil. d und e und die sonst eingezeichneten Arterien haben nur für die unmittelbare Umgebung des For. nutr. Bedeutung und lösen sich schnell in die Kapillaren auf.
- Fig. 2. Arterien und Venen des Knochenmarks am Foramen nutritium. Breite 50 fach vergrößert; Länge 100 fach vergrößert. Die Bezeichnung und Erklärung ist die gleiche wie in Fig. 1.
- Fig. 3. Spitze Blutkörperchen aus dem Ausstrichpräparat des Blutes vom Huhn. Die in Klammern eingeschlossenen stammen aus einem Gesichtsfelde. Mit dem Zeichenapparat,  $\frac{1}{12}$  Ölimmersion, Okular 3 bei 130 mm Tubuslänge gezeichnet. Zur Reproduktion auf die Hälfte verkleinert.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel XV.

- Fig. 1. Öffnung in der Wand einer Kapillarvene am Lymphknötchen. Gezeichnet mit dem Zeichenapparat bei  $\frac{1}{12}$  Ölimmersion Leitz und Okular 3, Tubuslänge 160 mm. Vergr. etwa 1400. E = Erythrozyten; Ebl = Erythroblasten; Gr. L = Grosser Lymphozyt. Weitere Erklärung siehe S. 390.
- Fig. 2. Photographische Aufnahme der spitzen roten Blutkörperchen von *Corvus corax* in eisgekühlter, 0,66% Kochsalzlösung zwei Minuten nach der Blutentnahme. Vergr. 500 fach.
- Fig. 3. Spitze Blutkörperchen von Vögeln.  
 a) *Vanellus cayennensis*;  
 b) *Porphyrio poliocephalus*;  
 c) *Rhynchotus rufescens*.  
 Vergr. 2000 fach. Handzeichnung.

# Über die periphere Schicht von Nervenzellen und Nervenfasern im Rückenmark höherer Wirbeltiere.

Von

**Anton Nemiloff,**

Assistenten am anat.-histol. Institut der Universität St. Petersburg.

Hierzu Tafel XVI und XVII und 3 Textfiguren.

## I. Literarhistorische Übersicht.

Bekanntlich ist die Anwesenheit von Nervenzellen in der weissen Substanz des Rückenmarks schon von Benedikt Stilling in seinem Werke über die Medulla oblongata, Erlangen 1843, festgestellt worden, siehe das betreffende Zitat in der Abhandlung Waldeyers „Das Gorilla-Rückenmark“, Abhandlungen der Königlich Preussischen Akademie der Wissenschaften vom Jahre 1888. Seit dieser Zeit sind derartige Befunde noch von verschiedenen Autoren mitgeteilt worden, so von Beisso 1873, Schiefferdecker u. a. Um diese in der weissen Substanz zerstreuten, mehr in der Tiefe derselben liegenden Nervenzellen handelt es sich jedoch in der nachstehenden Arbeit nicht, sondern um eine eigentümliche, bisher weniger genau bekanntgegebene Schicht des Rückenmarks, die dasselbe an seiner Peripherie umgibt und mehr oder minder zahlreiche Nervenzellen neben einem eigentümlichen Netz von Nervenfasern, markhaltigen und marklosen, aufweist. Diese peripheren Gruppen von Nervenzellen in den oberflächlichen Schichten der weissen Substanz hat wohl Gaskell im Jahre 1885 zuerst beschrieben, und zwar bei Reptilien. Dieselben Zellen wies dann Gadow 1887 am Rückenmark von Vögeln nach. Beide Arbeiten sind aber kaum bekannt geworden. In einer weiteren Arbeit vom Jahre 1888 nennt Gaskell diese Zellengruppen „Groups of motor ganglia“ und bestimmt genau ihre Lage auf der Oberfläche der lateralen Partien des Rückenmarks von einigen Sauropsiden. Über den feineren Bau der Zellen und über die Ausbreitung ihrer Fortsätze wird jedoch nichts näheres erwähnt. Es folgen dann die Arbeiten von Conti 1888 über das Rückenmark des Menschen, bei dem er als erster am Ende der Lendenanschwellung eine oberflächliche Gruppe von Zellen gefunden hat. Contis Beobachtungen

bestätigten teilweise Sherrington, Hoche und Kölliker. Besonders gefördert wurde die Kenntnis dieser oberflächlichen Zellen im Jahre 1889 von Lachi beim Rückenmark der Vögel. Er bezeichnete hier die hauptsächlich an der Lendenanschwellung bei der Taube und beim Huhn gefundenen oberflächlichen lateralen Zellengruppen als „Lobi accessorii“. Die Zellen werden von ihm weit genauer als von seinen Vorgängern beschrieben. Er unterscheidet an ihnen die Dendriten und den Achsenzylinderfortsatz und verfolgt diese Fortsätze weiter, als es bisher geschehen war. Im selben Jahre hat auch v. Lenhossék bei verschiedenen Säugetieren die Nervenzellen der weissen Substanz besprochen. Sherrington beschrieb 1890 bei Säugetieren Nervenzellengruppen in der subpialen Schicht, die möglicherweise den lateralen Nervenkerneln bei Reptilien und Vögeln entsprachen. Sherringtons Beschreibung ist schon sehr ausführlich und durch zahlreiche gut ausgeführte Zeichnungen belegt. Ramón y Cajal und Brandis folgen dann mit weiteren genaueren Beschreibungen über die betreffenden Nervenzellen bei den Vögeln, sowie 1894 abermals v. Lenhossék. Letzterem gelang es festzustellen, dass bei Hühnerembryonen die Nervenfortsätze dieser oberflächlichen Zellen durch die vordere Kommissur ziehen, welcher Befund den Schluss gestattete, dass diese Zellen dem Typus der Kommissurenzellen angehörten. Da v. Lenhossék die Zellen nur bei Embryonen hatte nachweisen können, so spricht er sich zunächst nicht ganz bestimmt darüber aus, ob es sich um konstante Gebilde handle, was er jedoch später in der zweiten Auflage seiner Arbeit „Der feinere Bau des Nervensystems“ bejaht.

In der Monographie von Sterzi über die Hirnhäute werden gleichfalls die oberflächlichen Zellengruppen im Lendentheil des Rückenmarks der Vögel erwähnt und als „Lobo accessorio“ bezeichnet.

Es folgt dann im Jahre 1901 die Mitteilung von Kölliker über diese Zellen bei den Vögeln, die er bekanntlich als die „Hofmannschen Kerne“ nach seinem Präparator Hofmann, der ihn zuerst auf dieselben aufmerksam gemacht hatte, benannte. Kölliker waren derzeit die vorhin erwähnten Arbeiten von Lachi, Lenhossék, Sterzi und Gadow nicht bekannt gewesen. Als bald jedoch, im folgenden Jahre, berichtet er die Sache in einer ausführlichen Monographie, der ein genaues

Literaturverzeichnis beigegeben ist und gibt nun auch die bisher eingehendste Beschreibung dieser oberflächlichen Zellengruppen bei Vögeln und Reptilien und geht auch auf die Verhältnisse beim Menschen ein. Ich will hier nur wegen des besonderen Interesses für die folgende Arbeit den Abschnitt der Monographie Köllikers genauer besprechen, der von diesen oberflächlichen Zellen des Rückenmarks beim Menschen handelt.

Schnittserien durch den Lumbosacralteil des Rückenmarks von einem Hingerichteten gaben Kölliker die Möglichkeit, festzustellen, dass in der weissen Substanz tatsächlich Nervenzellen, wie sie von Conti (6) und Hoche (14—16) beschrieben wurden, vorhanden sind. Diese Nervenzellen liegen in den oberflächlichen Abschnitten der weissen Substanz und sind entweder von Nervenfaserbündeln oder von einer Glia-schicht umgeben. Auf der Fig. 21 der Monographie bildet Kölliker einen Teil des linken ventralen Stranges des Rückenmarks vom Menschen ab; zwischen den Fasern dieses Stranges sind deutlich sechs Nervenzellen zu erkennen. Sie liegen oberflächlich, dennoch in einigem Abstände von der Pia. Kölliker nahm wahr, dass sie hauptsächlich in der Nähe der Austrittsstellen der motorischen Wurzeln liegen. Ihrem Aussehen nach gleichen sie durchaus nicht den multipolaren Zellen der Vorderhörner, sind rund oder birnförmig mit ein oder zwei Fortsätzen: multipolare Zellen hat Kölliker niemals gesehen, ebenso keine scharf ausgeprägte Kapsel um die Zellen. Den Verlauf der Fortsätze hat Kölliker nicht feststellen können, er konnte nur wahrnehmen, dass dieselben tangential zur Rückenmarksoberfläche sich erstrecken. Kölliker war durchaus nicht geneigt, diese Zellen für einen typischen Bestandteil des Rückenmarks zu halten, hauptsächlich, weil sie zu unregelmässig angeordnet sind. Nach ihm werden sie nur in bestimmten Rückenmarksgebieten angetroffen, sind jedoch auch hier regellos und in spärlichen Mengen angeordnet. Sie ähneln am meisten den Spinalganglienzellen und haben offenbar keinerlei Funktion. Kölliker ist der Ansicht, dass hier aller Wahrscheinlichkeit nach abgerückte Spinalganglienzellen vorliegen, welche atypisch gelegen sind und ihre Funktionsfähigkeit eingebüsst haben.

Kurze Zeit vor dem Erscheinen der Monographie Köllikers kam die unter Schapers Leitung entstandene Arbeit Berliners. Bereits bei zwölftägigen Hühnerembryonen treten nach ihm die grossen Kerne vollkommen deutlich hervor, ihre Zellen sollen vollkommen an die motorischen Zellen der Vorderhörner erinnern, ihnen jedoch an Grösse nachstehen. Sie sind in segmentaler Anordnung längs dem ganzen Rückenmark gelegen, oberflächlich dorsal vom Ligamentum denticulatum.

Es folgte dann im Jahre 1902 eine interessante Arbeit von G. Retzius (29) über das Rückenmark von Vögeln (Hühnerembryonen, junge Hühner und junge Tauben). Angeregt durch die Monographie von Kölliker beschloss Retzius vorwiegend nicht die Hofmannschen Kerne, sondern die oberflächlichen Zellen der weissen Substanz, auf die Kölliker aufmerksam gemacht hat, zu untersuchen. Retzius fertigte für seine Untersuchungen

tangentiale Oberflächenschnitte durch Rückenmarksstücke an und färbte sie mit Erythrosin-Toluidin; zum Studium der Fortsätze dieser Zellen behandelte er Rückenmarksstücke nach Golgi oder färbte sie mit Methylenblau. Retzius gebührt das Verdienst, für das Studium der betreffenden Zellen als erster die neueren Forschungsmethoden angewandt, und als erster genaue Angaben über den Charakter der Zellen und das Schicksal ihrer Fortsätze gemacht zu haben. Nach den Beobachtungen von G. Retzius (1902) ist in dem Lendenteil des Rückenmarks der Vögel ausser den Hofmannschen Kernen noch ein ganzes System von multipolaren Nervenzellen vorhanden, welche mit den Verzweigungen ihrer Dendriten die Oberfläche des Rückenmarks umspinnen, und zwar nicht nur in der lateralen Zone, sondern auch auf der ganzen ventralen Oberfläche. Retzius hielt es für höchst wahrscheinlich, dass diese Nervelemente demselben System von Zellen angehören, wie die Hofmannschen Kerne. Golgipräparate lehrten, dass die Axone sowohl dieser ventralen Zellen als auch der Zellen der Hofmannschen Kerne durch die vordere Kommissur hindurchziehen.

Im Jahre 1903 untersuchte Streeter (35) das Rückenmark von *Struthio camelus*. Er bezeichnet die bereits makroskopisch wahrnehmbaren oberflächlichen Zellenlager als *Nuclei marginales majores et minores*. A. Banchi (1903) wies in demselben Jahre bei *Emys europaea* nach, dass die Vorderhirnwurzelzellen sich mit ihren Dendriten an der Bildung des oberflächlichen Plexus perimedullaris beteiligen.

Bei Säugetieren gelang es Dröseke (1903, 7) nur bei Chiropteren den Hofmannschen Kernen ähnliche Gebilde zu finden. Dröseke bemerkte, dass bei diesen das Seitenhorn die Neigung offenbart, in dorsolateraler Richtung Auswüchse durch den Seitenstrang zu bilden. Bei *Pteropus* erreichen diese Auswüchse, welche nicht selten Nervenzellen enthalten, fast die Peripherie des Rückenmarks; bei *Vesperugo* hebt sich, angefangen vom unteren Halsteil, ein Gebiet heraus, welches arm an markhaltigen Fasern ist, jedoch recht grosse Nervenzellen enthält. Diese eigenartigen peripheren Kerne ist Dröseke geneigt den „oberflächlichen Nervenkernen“ der Vögel homolog zu setzen und ihnen motorische Funktion zuzusprechen.

Eine gleiche Ansicht über die Bedeutung „der oberflächlichen Nervenzellen“ sprach auch Sterzi (1904, 34) aus, wobei er sich hauptsächlich auf die Befunde bei Reptilien (Schildkröten, Eidechsen und Schlangen) stützt.

Van Gehuchten und L. Boule (1908, 12) sprechen andererseits die Zellen der „oberflächlichen Nervenkernen“ im Rückenmark der Vögel den Kommissurenzellen zu. Es gelang ihnen, festzustellen, dass die peripheren Zellgruppen einer ununterbrochenen Zellsäule angehören, welche sich im Zwischenraum zwischen zwei Wurzeln segmental verdickt. Die zugehörigen Neuriten verlaufen durch die vordere Kommissur in den entsprechenden Vorderseitenstrang und biegen in diesem in der Richtung nach oben ab. Die Axone aller extra- und perimedullären Zellen begeben sich auf die entgegengesetzte Seite. Sie sollen im ventralen Teil des Seitenstrangs im Gebiet der *Zona marginalis cerebralwärts* verlaufen und teilweise bereits im Rückenmark endigen, teilweise sogar ins Kleinhirn eindringen.



Aus der angeführten historischen Übersicht ist es ersichtlich, wie wenig bekannt noch die histologische Struktur der weissen Substanz des Rückenmarks der höheren Wirbeltiere ist. Bei Vögeln ist freilich die Anwesenheit von oberflächlichen Nervenkernen erwiesen und allgemein anerkannt, ihre Lage und ihr segmentaler Charakter ist bestimmt; jedoch sehr wenig bekannt ist der Charakter ihrer Zellen und das Schicksal der Zellenfortsätze. Noch weniger aufgeklärt ist in dieser Hinsicht das Rückenmark der Säugetiere. Die Arbeiten von Conti, Lenhossék, Sherrington, Hoche, Kölliker, Dröseke u. a. haben eigentlich nur die Tatsache des Vorhandenseins von oberflächlich gelegenen Zellen in der weissen Substanz festgestellt. Unaufgeklärt ist die Frage geblieben, ob diese Nervenzellen konstante Elemente sind oder ob sie nur ausnahmsweise, gleichsam als zufällige Elemente, angetroffen werden. Noch im Jahre 1906 schreibt Van Gehuchten in seinem vortrefflichen Buche: „Anatomie du système nerveux de l'homme“, dass Nervenzellen überhaupt sich nicht an der Bildung der weissen Substanz beteiligen. Sie können hier bisweilen angetroffen werden, jedoch nur in seltenen Fällen, und stellen hier eine zufällige Erscheinung dar (S. 335).

Fast sämtliche Forscher, welche sich mit dieser Frage beschäftigt haben, halten die betreffenden Nervenzellen bei Säugetieren für inkonstante und zufällige Elemente der weissen Substanz. Hinsichtlich des Charakters dieser Zellen, des Schicksals ihrer Fortsätze, ihrer gegenseitigen Beziehungen und Anordnung, sowie über die Beziehungen dieser Zellen zu den „oberflächlichen Nervenkernen“ des Rückenmarks von Vögeln ist so gut wie nichts bekannt.

## II. Untersuchungsobjekte und Untersuchungsverfahren.

Zum Studium bediente ich mich des Rückenmarks verschiedener Vertreter der höheren Wirbeltiere, und zwar von Affen, Pferden, Katzen, Hunden, Kaninchen, Igel. Von Vögeln untersuchte ich vorwiegend das Rückenmark vom Kormoran (*Phalacrocorax carbo*), welche ich durch die Vermittlung der Zoologischen Station in Sebastopol erhielt. Ausser dem Kormoran standen mir noch einige andere Vögel, wie Enten, Mäusefalken und Tauben, zur Verfügung. Vorwiegend verwendete ich die Methylenblaufärbung in derselben Weise, wie ich sie für Nervenzellen und Nervenfasern früher gebraucht hatte. Nach Durchschneiden der Dura mater färbte ich entweder, ohne die Arachnoidea und die Pia mater zu entfernen, das Rückenmark in toto, oder

zerschnitt dasselbe entsprechend der *Fissura mediana anterior* in zwei Hälften, brachte jede derselben in eine Petrischale, feuchtete sie mit einer  $\frac{1}{8}\%$  Methylenblaulösung an, liess sie einige Minuten stehen, feuchtete sie nochmals mit derselben Lösung an und stellte sie erst darauf im Thermostaten bei einer Temperatur von  $36^{\circ}$ — $37^{\circ}$  auf. Das Färben bedurfte verschieden langer Zeit, je nachdem, ob das oberflächliche Nervengeflecht oder die Nervenzellen gefärbt werden sollten. Das Geflecht war gewöhnlich bereits nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden distinkt gefärbt, während die Zellen in der Färbung stark nachblieben oder noch ungefärbt geblieben waren. Zur intensiven Färbung der Fortsätze der Nervenzellen bedurfte es längerer Zeit, zwei und sogar drei Stunden. Nach Beendigung der Färbung wurde das Rückenmark in der gewöhnlichen Weise mit  $10\%$  molybdänsaurem Ammonium fixiert und darauf zwei Stunden in destilliertem Wasser ausgewaschen. Alsdann präparierte ich sorgfältig die *Pia mater externa* mit der *Arachnoidea* ab, entfernte mit einer Schere die graue Substanz und schnitt von Innen, von der grauen Substanz aus, die weisse Substanz vorsichtig ab, so dass ich schliesslich nur ein dünnes, durchscheinendes, breites Band erhielt, welches nur die weisse Substanz enthielt. Diese Operation muss sehr vorsichtig ausgeführt werden, um nicht die äussere Schicht der weissen Substanz, welche die mich interessierenden Zellen enthält, zu beschädigen oder zu durchschneiden. Ist andererseits das Stück nicht genügend von der Innenseite beschnitten und beträchtlich dick, so ist es schwer, dasselbe zu entwässern und aufzuhellen, in welchem Falle die betreffenden Elemente nicht deutlich sichtbar sind. Die *Pia mater intima* liess ich in der Mehrzahl der Fälle auf dem Rückenmarke, da bei ihrer Entfernung stets die Gefahr vorliegt die unter ihr gelegenen Nerven-elemente zu verletzen. Die Anwesenheit dieser Hülle hindert freilich die Untersuchung der oberflächlichen Schicht des Rückenmarks, jedoch nicht in hohem Grade. Sie ist sehr dünn (dicker ist sie nur beim Pferde) und ist gewöhnlich gar nicht gefärbt oder aber es sind in ihr nur die Zellelemente tingiert. Die so erhaltenen Bänder der weissen Substanz wurden darauf in absolutem Alkohol entwässert und in Xylol aufgehellt. Mir ist es gelungen, Bänder von 8—10 cm Länge zu erhalten und dieselben in toto in Xylol bei schwachen Vergrösserungen zu untersuchen. Endgültig in Damarlack schloss ich nur die am meisten gelungenen Stellen ein, welche ich aus dem Bande herauschnitt. Die Durchsicht des ganzen Bandes ist für die Untersuchung der Nerven-elemente unumgänglich notwendig, da nur hiermit die Möglichkeit gegeben wird, eine Nerven-faser oder einen Nervenfortsatz auf weite Strecken zu verfolgen.

Bei der Färbung des Rückenmarks der Vögel bestand die Hauptschwierigkeit darin, dass die Gefässe desselben stets von Blut erfüllt sind, welches recht rasch gerinnt. Diese gefüllten Gefässe haben einen sehr ungünstigen Einfluss auf die Färbung. Um diesen zu vermeiden, entblutete ich zunächst die Vögel, indem ich ihnen den Kopf abschnitt und durch Massieren so viel als möglich Blut auszupressen suchte. Darauf schnitt ich das Rückenmark aus und färbte es wie dasjenige der Säugetiere, jedoch bei einer etwas höheren Temperatur (bei  $38^{\circ}$ — $39^{\circ}$ ). In molybdänsaurem Ammonium wird das Rückenmark von Vögeln gewöhnlich stark maceriert, was

wiederum das Beschneiden desselben erschwert. Es gelang mir, diese macerierende Wirkung einigermaßen durch Zufügung einiger Tropfen (nicht mehr, da sonst ein Niederschlag entsteht) Formalin oder Osmiumsäure zu vermeiden. Für eine allgemeine topographische Untersuchung der Anordnung der Nervenzellen in der weissen Substanz fixierte ich Rückenmarksstücke in Formalin, bettete sie in Celloidin ein, fertigte feine Schnitte und färbte diese in Toluidinblau oder in Thionin. Die Schnitte wurden für einige Minuten in eine  $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{8}$  % Farbstofflösung eingelegt, darauf in Wasser abgespült, alsdann für 10—15 Minuten in eine 10 % Lösung von molybdänsaurem Ammonium gebracht, abermals in Wasser abgespült, entwässert, in Carbol-Xylol aufgeheilt und in Kanadabalsam eingeschlossen.

### III. Eigene Untersuchungen.

#### 1. Das oberflächliche (subpiale) Nervengeflecht im Rückenmark von Säugetieren.

Die Färbung des Rückenmarks der Säugetiere mit Methylenblau und die Anfertigung von Flächenpräparaten gewährt den Vorteil, die oberflächlichsten Schichten genauer untersuchen zu können. Auf Präparaten, die nach dem Verfahren von Golgi oder Ramón y Cajal behandelt worden sind, ist gerade diese Schicht in der Mehrzahl der Fälle durch Silberniederschläge verdeckt. Bei der Fixierung der Präparate mit den gewöhnlichen Verfahren, z. B. mit Müllerscher Flüssigkeit, oder dem Gemisch von Flemming oder Zenker usw., wird die Struktur nicht genügend erhalten, als dass man die feineren morphologischen Verhältnisse verfolgen könnte.

Auf günstig mit Methylenblau gefärbten Flächenpräparaten der weissen Substanz des Rückenmarks tritt durch die schwach oder gar nicht gefärbte Intima pia äusserst deutlich eine besondere Schicht von Nervenfasern und Nervenzellen unmittelbar auf der Oberfläche des Rückenmarks hervor. Gewöhnlich ist nicht allein diese Schicht gefärbt, sondern auch noch tiefer gelegene Fasern, sowie in einigen Fällen auch die Bindegewebelemente der Intima pia, welche bei einigen untersuchten Tieren, z. B. beim Pferde, sich durch eine beträchtliche Dicke auszeichnet. An derartigen Präparaten gelingt eine Orientierung über die Lage der Schichten leicht durch vorsichtige Drehung der Mikrometerschraube. Noch besser wird die Lage der oberflächlichen Schicht auf Längsschnitten durch die weisse Substanz, die in Methylenblau gefärbt war, erkannt. An solchen Präparaten kann man sich, falls die Färbung gelungen ist,

davon überzeugen, dass die Fibrillen dieses Geflechtes sowie die in ihm enthaltenen Nervenzellen, von denen weiter unten die Rede sein wird, auf der Oberfläche des Rückenmarks, unmittelbar unterhalb der Intima pia gelegen sind (vgl. Textfig. 1, S. 447). In Betracht der Lage dieser Schicht werde ich sie als subpiale Schicht (*stratum subpiale*) bezeichnen.<sup>1)</sup>

Wie auf den Fig. 1 und 2, Taf. XVI sichtbar ist, sind in der subpialen Schicht des Rückenmarks zahlreiche marklose, teilweise stark variköse Fasern verschiedener Dicke vorhanden; zwischen ihnen werden auch Fasern mit deutlicher Markscheide angetroffen, jedoch in verhältnismässig geringer Zahl.

Durch die Mikrometerschraube lässt es sich leicht feststellen, dass das Geflecht eine gewisse, wenn auch unbedeutende Dicke aufweist, so dass die dasselbe zusammensetzenden Fasern nicht in einem Niveau liegen.

Im Unterschiede von den Fasern der weissen Substanz, welche grösstenteils das Rückenmark der Länge nach durchziehen, verlaufen die Fasern des subpialen Lagers in verschiedenen Richtungen, wobei sie sich durchflechten und nach verschiedenen Seiten verzweigen. Da die miteinander verflochtenen Fasern an einigen Stellen dichter, an anderen lockerer angeordnet sind, wird der Eindruck eines Netzes oder Geflechtes mit verschieden grossen und bisweilen unregelmässigen Maschen erhalten (Fig. 1, Taf. XVI). Dem Aussehen nach erinnert dasselbe an den Plexus myentericus niederer Wirbeltiere, wie z. B. vom Frosch, ist jedoch enger und faserreicher. Die beste Vorstellung von dem Charakter des subepithelialen Geflechtes geben die beigegefügtten Zeichnungen (Fig. 1 und 2, Taf. XVI). Bei einer vollständigen und intensiven Färbung des Präparates erscheint das subpiale Geflecht dermassen dicht, dass unter der grossen Zahl von Fasern eine derselben zu verfolgen bisweilen äusserst schwierig ist. Der grösste Teil der Fasern ist marklos und stark varikös. Die Dicke der Fasern

<sup>1)</sup> Einen Hinweis auf derartige subpiale Abschnitte grauer Substanz im Rückenmark von Säugetieren findet man bereits in sehr alten Arbeiten, z. B. bei Monro in dessen Abhandlung: „Observations on the Structure and Functions of the Nervensystem“ (1783) und bei Burdach in seiner Arbeit: „Vom Bau und Leben des Gehirns“ (1819). Interessant ist die Angabe von Burdach, dass diese grauen Abschnitte nur im oberen Teil des Rückenmarks angetroffen werden und dass infolgedessen das Rückenmark in diesem Gebiet allmählich Ähnlichkeit mit dem Gehirn erhält.

ist sehr verschieden, da neben sehr dicken Fasern auch dünne und ferner sehr feine Fäserchen, wie sie in der grauen Substanz dem sogenannten „nervösen Grau“ oder „Füllgewebe“ das charakteristische Aussehen verleihen, angetroffen werden. Diese feinsten Fäserchen, die möglicherweise nur aus einigen Neurofibrillen bestehen, winden sich überall zwischen den stärkeren marklosen Fasern. Ihren Nervencharakter beweisen sie durch ihren Zusammenhang mit dickeren marklosen Fasern, von denen sie sich als Seiten- oder Endäste abzweigen.

Ihrem Charakter nach erinnern die Fasern des Plexus subpialis an das Fasergeflecht der grauen Substanz zwischen den Nervenzellen. Die Ähnlichkeit mit der grauen Substanz wird noch dadurch erhöht, dass die Grundlage dieses Geflechtes die Glia darstellt, welche, wie bekannt, unterhalb der Pia mater eine dichtere Schicht, die sogenannte „subpiale Glia“, bildet.

Bei der Ungewissheit, ob sämtliche Nervelemente gefärbt sind, ist es schwer, genau die Herkunft aller marklosen Fasern des subpialen Geflechtes festzustellen. Ich habe indessen unzweifelhaft feststellen können, dass ein grosser Teil derselben von den Dendriten der im Geflecht eingeschlossenen Zellen, von denen weiter unten die Rede sein wird, abstammt. Besonders leicht ist dies bei jungen Tieren zu erkennen, wie es Fig. 3 der Taf. XVI zeigt. Es gelingt dies jedoch auch bei erwachsenen Tieren.

Auf einigen Präparaten habe ich Andeutungen dafür gefunden, dass sich diesem Geflechte auch feine, von den hinteren Wurzeln abgehende Fasern hinzugesellen. Diese Beobachtung bedarf jedoch noch einer Bestätigung und da mir die genügende Anzahl von Präparaten, auf welchen dieses Verhalten zweifellos festgestellt werden könnte, fehlt, so will ich diese Behauptung nicht als absolut sicher hinstellen, obgleich ich sie für höchst wahrscheinlich halte.

Es lässt sich ferner feststellen, dass einige Fasern sich vom Geflechte absondern und in die weisse Substanz bald in Gestalt von marklosen Ästchen, bald in Gestalt von Fasern, die sich mit einer Markscheide bekleidet haben, verlaufen. Eine derartige Faser zieht gewöhnlich entweder direkt in die tieferen Abschnitte der weissen Substanz ein oder zunächst eine Strecke längs eines Bündels und biegt erst dann fast rechtwinklig in die weisse Substanz um, wo sie sich der weiteren Beobachtung entzieht.



Durch diese Fasern erfolgt somit ein inniger Zusammenhang zwischen der weissen Substanz und dem subpialen Geflecht. Diese in die tieferen Schichten der weissen Substanz ziehenden Fasern sind, wie ich es habe feststellen können, grösstenteils Neuriten der in dem subpialen Geflechte eingelagerten Nervenzellen.

Mir ist es nicht gelungen, festzustellen, ob ein Zusammenhang des subpialen Geflechtes mit der Intima pia vorhanden ist, d. h. ob aus ihm Fasern in diese Hülle eindringen, da bei der Methylenblaufärbung negative Resultate nicht berücksichtigt werden können. Augenscheinlich ist jedoch ein derartiger Zusammenhang nicht vorhanden. Bei einer vorsichtigen Ablösung der Intima pia bleibt wenigstens das subpiale Geflecht unverletzt; ausserdem ist es mir, ungeachtet dessen, dass ich das Rückenmark verschiedener Tiere in bedeutender Anzahl untersucht habe und häufig eine sehr intensive Färbung des subpialen Geflechtes erhielt, keinmal gelungen, Nervenstämmchen oder einzelne Fasern zu sehen, welche in die Intima pia eindrangen.

Das subpiale Geflecht ist auf der Oberfläche des Rückenmarks über dem lateralen und dem ventralen Strange gelegen. Es fehlt augenscheinlich im Gebiet der Fissura mediana anterior; desgleichen habe ich dasselbe nicht auf dem dorsalen Bündel gesehen. Es ist jedoch, wie bemerkt, im Auge zu behalten, dass negative Resultate bei Untersuchung des Nervensystems mit Hilfe der Methylenblaufärbung wenig Bedeutung haben. Am dichtesten und am besten ausgebildet ist das subpiale Geflecht über dem lateralen Strange, wobei es sich fast längs des ganzen Rückenmarks erstreckt.

Es ist nicht leicht, die obere und die untere Grenze des Plexus subpialis festzusetzen. Abwärts schwindet er augenscheinlich allmählich zum Filum terminale hin, wenigstens habe ich ihn weder im unteren Teil der Lumbalanschwellung, noch auf dem Filum terminale vermittels der Methylenblaufärbung nachweisen können; doch gerade diese Rückenmarksabschnitte färben sich bei Anwendung des Methylenblauen am schlechtesten und erscheinen gewöhnlich diffus blau.

Nicht minder schwierig ist die Bestimmung der oberen Grenze des Plexus subpialis, weil die Behandlung mit molybdän-saurem Ammoniak die oberen Teile des Rückenmarks und das anstossende Gebiet der Medulla oblongata zu sehr lockert. Auf



frisch gefärbten, jedoch unfixierten Präparaten, sowie auf solchen, an denen das Wegschneiden eines Teils der Hirnsubstanz gelungen war, habe ich mich jedoch überzeugen können, dass wenigstens an der Übergangsstelle des Rückenmarks in das verlängerte Mark der Plexus subpialis vorhanden ist. Ob derselbe auch auf das verlängerte Mark sich weiter fortsetzt, habe ich noch nicht bestimmen können, bin jedoch zurzeit damit beschäftigt, diese Frage zu lösen.

Das Bild des Plexus subpialis wechselt mit dem Alter des Tieres. Bei sehr jungen Tieren, z. B. bei einer neugeborenen oder 1—2 Tage alten Katze, sind die Maschen des Plexus subpialis (Fig. 3, Taf. XVI) enger, die Bündel sehr dünn, während die Anzahl der Zellen im Vergleich zur Gesamtzahl der Fasern eine beträchtlichere ist. Mit dem Alter nimmt die Oberfläche des Rückenmarks beträchtlich zu, die Zahl der Zellen nimmt jedoch augenscheinlich nicht zu, infolgedessen sie in weiteren Abständen voneinander zu liegen kommen. Entsprechend der Grössenzunahme der Rückenmarksoberfläche bei erwachsenen Tieren wächst der Plexus aus, die Nervenfaserbündel nehmen an Mächtigkeit zu, die Maschen werden weiter und die Zahl der Nervenfasern ist beträchtlich grösser als bei jungen Tieren. Infolge der Anordnung der Zellen in weiterer Entfernung voneinander, infolge einer beträchtlicheren Ausbildung der Fasern, treten dann diese bei erwachsenen Tieren mehr hervor als die Nervenzellen. Der Plexus eines jungen Tieres kann somit ohne besondere Schwierigkeit von dem Plexus des erwachsenen unterschieden werden.

Bei jedem Tiere weist der Plexus besondere charakteristische Eigentümlichkeiten auf. Nach dem Studium einer grossen Anzahl von Präparaten lernt man fehlerlos unter dem Mikroskop Stücke der weissen Substanz vom Rückenmark des Pferdes von solchen der Katze, des Hundes, des Affen, Kaninchens usw. unterscheiden. Kurz, auch hier, wie ja in jedem Organ und Gewebe offenbart jedes Genus und jede Art gewisse mikroskopische strukturelle Eigenheiten, welche sich jedoch schwer in Worte fassen lassen. Das Auge erfasst auch derartige kaum merkbare Kennzeichen, wie unbedeutende Grössenschwankungen oder in dem wechselseitigen Verhältnis einzelner Teile oder im Entwicklungsgrade eines Strukturdetails, welche einer Beschreibung vollkommen unzugänglich sind. Im allgemeinen kann jedoch angegeben werden,

dass beim Pferd, Hund und bei der Katze das Geflecht schärfer ausgebildet ist, als bei Kaninchen und Igeln. Im Rückenmark des Pferdes ist es dichter als bei der Katze und beim Hunde: die Bündel des Geflechtes selber sind dicker. Der Plexus subpialis des Hundes ist, soweit ich sehe, zarter als derjenige der Katze: bei der letzteren sind die marklosen Fasern dicker und gröber. Bei Affen ist der Plexus lockerer als bei der Katze, wobei die Maschen grösser, die Stämmchen feiner sind.

Meine Bemühungen, den Plexus subpialis mit Hilfe anderer Verfahren zu erhalten, waren grösstenteils erfolglos. Auf Rückenmarkspräparaten, die in gewöhnlicher Weise in Müllerscher Flüssigkeit, in Zenkerschem oder Flemmings Gemisch, in Sublimat, Formalin u. a. fixiert, in Hämatoxylin und Eosin, oder mit Toluidinblau, oder Thionin, oder nach Unna oder nach Mallory gefärbt worden waren, sind keine Spuren dieses Geflechtes zu erkennen; im besten Falle sind nur einzelne vom Schnitt getroffene Zellen sichtbar. Ebenso misslangen meine Versuche einer Imprägnation des Plexus nach Golgi. An der Stelle desselben erhält man nur einen reichlichen Silberniederschlag. Etwas bessere Resultate erhielt ich mit dem Verfahren von Ramón y Cajal. Auf dünnen tangentialen Oberflächenschnitten durch die weisse Substanz des Rückenmarks vom Pferde habe ich gut imprägnierte Nervenzellen des subpialen Geflechtes und in ihrer Nähe eine verhältnismässig geringe Zahl feiner, augenscheinlich markloser Fasern, welche ihrer Lage nach dem oben beschriebenen Geflecht entsprachen, gesehen. Derartige Präparate können jedoch unmöglich eine richtige Vorstellung von dem Charakter des Plexus subpialis geben, ein deutliches Bild lässt sich nur durch die Methylenblaufärbung erhalten.

Bei niederen Tieren sind bei Amphibien von Lawdowsky (1891, 22), Cl. Sala (1892, 32), Van Gehuchten (1898, 11), bei Reptilien von Ramón y Cajal (1891, 27) und Banchi (1903, 1), bei Ammonoetes von D. Tretjakoff (1910, 36) im Rückenmark besondere perimedulläre (oberflächliche) Geflechte beschrieben worden, welche von Dendriten der Zellen der grauen Substanz gebildet werden. Dieses perimedulläre Geflecht hat nichts gemein mit den oben beschriebenen Fasern der subpialen Schicht. Van Gehuchten (11) fand, dass das perimedulläre Geflecht des Rückenmarks von Amphibien von den Verzweigungen

der Dendriten und Nervenfortsätze der Zellen der grauen Substanz gebildet wird, wobei sich zu diesen noch ein Teil der äusseren Kollateralen der Fasern der weissen Substanz zugesellt. Nach der Beschreibung von Banchi wird das perimedulläre Geflecht von den Dendriten der Vorderhirnwurzelzellen und der Kommissurenzellen, welche die weisse Substanz durchziehen und auf der Oberfläche zu einer dichten Fasermasse sich verflechten, gebildet. Tretjakoff lässt es von Dendriten der Zellen der grauen Substanz gebildet sein, doch sollen in seinen Bestand auch Fasern der dorsalen Wurzeln eingehen, welche in diesem oberflächlichen Geflechte sonach mit den Verzweigungen der motorischen und Schaltzellen in Verbindung treten könnten.

An der Bildung des subpialen Geflechtes nehmen meinen Erfahrungen nach die Dendriten der Zellen der grauen Substanz keinen Teil. Im Rückenmark junger Katzen war es mir gelungen, eine recht distinkte Färbung der Verzweigungen derjenigen Dendriten zu erhalten, welche radiär durch die weisse Substanz ziehen und fast die Oberfläche erreichen. Diese Dendritenverzweigungen bilden jedoch im Rückenmark von Säugetieren nie ein derartiges dichtes Geflecht wie bei niederen Wirbeltieren und endigen stets, soviel ich habe wahrnehmen können, unterhalb des subpialen Geflechtes. Bei jungen Katzen tritt es evident hervor, dass das subpiale Geflecht hauptsächlich vollkommen unabhängig ist von Dendriten, die aus der weissen Substanz hervortreten. Es ist mir nicht gelungen, mit Sicherheit festzustellen, ob sich zu diesem Geflecht auch äussere Kollateralen der Fasern der weissen Substanz (Athias, Sala) zugesellen und ob ein Kontakt der Fasern und Zellen des subpialen Geflechtes mit den die weisse Substanz durchziehenden Dendritenverzweigungen der Zellen der grauen Substanz erfolgt.

Aus Mangel an Zeit habe ich bisher das subpiale Geflecht bei anderen Säugetieren noch nicht untersuchen können. Bei Vögeln ist unbedingt ein gleiches Geflecht derselben Herkunft wie bei Säugetieren vorhanden. Reptilien und Amphibien habe ich bisher nicht untersucht. Bei Selachiern jedoch und zwar an Rochen gelang es mir auf der Oberfläche des Rückenmarks Fasern zu färben, die mit oberflächlich in demselben verstreuten Nervenzellen in Verbindung standen. Ihrem Charakter und ihrer Lage nach erinnerten sie an das subpiale Geflecht der Säugetiere.

Mangel an Material und Mangel an Zeit gestatteten es mir leider nicht, das Rückenmark der Selachier näher zu untersuchen und die sich hier aufdrängende Homologie schärfer zu präzisieren. Ich habe die Absicht, in nächster Zeit eine Untersuchung des Rückenmarks von Selachiern und Knochenfischen vorzunehmen. Sollte es sich bei diesen Untersuchungen herausstellen, dass tatsächlich ein Plexus subpialis vorhanden ist, wie bei den höheren Wirbeltieren, so könnte daraus der Schluss gezogen werden, dass derselbe eine spätere Bildung ist als der Plexus perimedullaris, welcher bereits bei *Ammocoetes* vorhanden ist und dass die Erwerbung des Stratum subpiale vielleicht mit der Extremitätenbildung zusammenhängt und mit den dadurch veränderten Bedingungen der allgemeinen Koordination der Körperbewegungen. Äusserst wichtig wäre es auch, vermittels der Methylenblau-methode das Rückenmark von Amphibien und Reptilien auf Totalpräparaten zu untersuchen; es ist leicht möglich, dass auch hier über dem von den Autoren beschriebenen Plexus perimedullaris ein anderes Geflecht wird gefunden werden, welches dem Plexus subpialis der höheren Wirbeltiere entspricht und hauptsächlich von Dendriten oberflächlicher Zellen gebildet wird. Wie sich auch die vergleichend-anatomischen Beziehungen des Plexus subpialis nach sorgfältigeren Untersuchungen erweisen mögen, der scharfe Unterschied desselben von den in der Literatur beschriebenen Plexus perimedullaris unterliegt meiner Meinung nach keinem Zweifel.

## 2. Die in dem Stratum subpiale eingelagerten Nervenzellen.

Gewöhnlich gelingt es nicht, die Nervenzellen des Plexus subpiale ohne Anwendung spezifischer Färbungsmethoden darzustellen. Auf Schnitten durchs Rückenmark, welche in Müller-scher Flüssigkeit oder in Formalin fixiert und in Hämatoxylin, Eosin oder anderen nicht spezifischen Farbstoffen gefärbt worden sind, können diese Zellen kaum ausfindig gemacht werden, dermassen sind sie zwischen der Intima pia und den oberflächlichen Fasern der weissen Substanz zusammengedrängt. Auf derartigen Schnitten fallen nur die tiefer in der weissen Substanz gelegenen Nervenzellen auf, welche bei Säugetieren bereits früher beschrieben worden sind und keine direkte Beziehung zu den uns hier inter-

essierenden Zellen haben. Auf Golgi-Präparaten werden in einigen Fällen nur die tiefer gelegenen Zellen imprägniert, während die subpialen Zellen gewöhnlich von Silberniederschlägen verdeckt sind. An Präparaten nach Ramón y Cajal werden diese Zellen bisweilen recht gut imprägniert, dieselben geben jedoch keine genügende Vorstellung von dem Charakter dieser Nervenzellen. Gut wahrnehmbar sind sie nur nach einer Färbung mit Methylenblau auf Flächenpräparaten, welche nach der oben angeführten

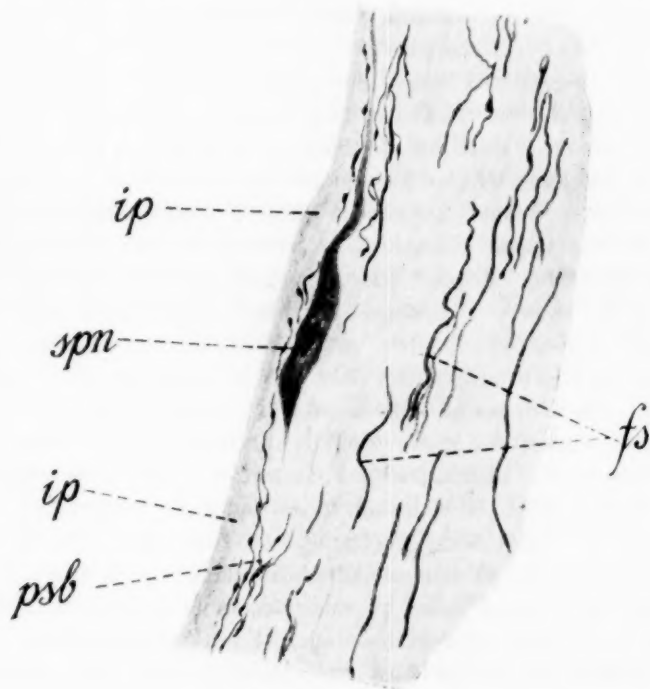


Fig. 1.

Lage einer subpialen Zelle. spn = Nervenzelle des subpialen Geflechtes; ip = Intima pia; psb = Fasern des Plexus subpialis; fs = Fasern der weissen Substanz. Vertikaler Längsschnitt (Paraffin) durch die weisse Substanz des Rückenmarks vom Pferde. Methylenblau. Zeiss' Obj. 4.0 mm, Ok. 2.

Weise hergestellt sind. Relativ selten gelingt es gleichzeitig die Nervenzellen und das Fasergeflecht gut gefärbt zu erhalten. In der Mehrzahl der Fälle sind bei einer distinkten Färbung des



subpialen Geflechtes die Zellen kaum gut wahrnehmbar, indem die Zellfortsätze ungefärbt bleiben. Sind dagegen die Zellfortsätze tingiert, so ist das subpiale Geflecht gewöhnlich nicht genügend gefärbt, welcher Umstand jedoch in gewissem Sinne für eine Untersuchung günstig ist, da er es ermöglicht, die Fortsätze der Zellen genauer zu verfolgen.

Die subpialen Zellen sind in das oben beschriebene Geflecht eingelagert, d. h. sie liegen auf der äussersten Oberfläche der weissen Substanz des Rückenmarks unmittelbar unterhalb der Intima pia, wie es deutlich Schnitte dartun. Im Gegensatz zu den von Conti (6), Lenhossék (23—25), Sherrington (31), Hoche (14—16) u. a. beschriebenen Zellen liegen die Zellen des subpialen Geflechtes nicht in verschiedenen Tiefen des Rückenmarks, sondern stets an der Grenze der Intima pia und der weissen Substanz. Besonders leicht können die Nervenzellen bei jungen Tieren kenntlich gemacht werden. Fig. 3, Taf. XVI, stellt das Flächenpräparat eines Rückenmarkstückes eines jungen Kätzchens dar. Hier ist deutlich zu erkennen, dass oberhalb der Fasern der weissen Substanz, die blasser gezeichnet sind, um ihre tiefere Lage anzudeuten, eine Schicht von Nervenzellen liegt, die mit ihren Fortsätzen das oben beschriebene subpiale Geflecht bilden. Die Zellen sind nahe beieinander gelagert, was, wie oben berichtet wurde, für junge Tiere charakteristisch ist. Der Zellkörper weist eine mannigfaltige Form auf, ist bald mehr rundlich, bald mehr oval, bald vieleckig. Von der Zelle entspringen stets mehrere (3—7 und mehr) Fortsätze, von denen einer den Nervfortsatz darstellt, die anderen den Charakter von Dendriten aufweisen. Das Protoplasma ist meistens leicht granuliert, enthält weder Nisslsche Körperchen noch Lipochromeinschlüsse. Die Nervennatur der Zellen wird hauptsächlich durch das Schicksal ihrer Fortsätze offenkundig. In der Gesamtausdehnung des Rückenmarks junger Tiere sind diese Zellen recht gleichmässig angeordnet; mir ist es nicht gelungen, festzustellen, dass irgend ein Abschnitt des Rückenmarks sich durch besonderen Reichtum dieser Zellen auszeichnet. Ich habe den dorsalen, lateralen und ventralen Strang isoliert untersucht und habe wahrnehmen können, dass die Zellen besonders dicht über dem Seitenstrange angeordnet sind; in geringerer Zahl werden sie über dem ventralen Strang, besonders neben der Fissura mediana anterior, angetroffen. An



den Wänden dieser letzteren habe ich überhaupt keine Zellen färben können; ebenso fand ich keine über dem Dorsalstrange.

Meine besondere Aufmerksamkeit hatte ich auf den Nachweis einer Metamerie in der Anordnung dieser Zellen gerichtet, nirgends habe ich jedoch eine Spur irgendwelcher segmentalen Anordnung derselben wahrgenommen. Sowohl im Bereich der Abgangsstelle der Wurzeln als auch in den Zwischenräumen zwischen denselben war die Menge und die Anordnungsdichte dieser Zellen stets ungefähr die gleiche.

Bei erwachsenen Tieren (Fig. 4, Taf. XVII) werden die Nervenzellen viel schlechter gefärbt. Gewöhnlich ist nur der Zellkörper gefärbt, während die Fortsätze vollkommen ungefärbt bleiben oder nur auf kurze Strecken wahrnehmbar sind. Indessen können unter einer beträchtlichen Zahl von Präparaten in der grossen Menge von Zellen auch solche gefunden werden, deren Fortsätze sich in befriedigendem Maße gefärbt haben und auf weite Strecken von der Zelle verfolgt werden können. Es lässt sich dann erkennen, dass bei erwachsenen Tieren die Nervenzellen nicht so gleichmässig angeordnet sind wie bei jungen. Stellenweise liegen die Zellen recht nahe beieinander, wobei sie Anhäufungen von länglicher Form bilden, in Gestalt von Zellsäulen; an anderen Stellen, besonders zwischen derartigen Längssäulen, sind sie lockerer angeordnet. Bei der Methylenblaufärbung kann jedoch niemals mit Sicherheit behauptet werden, dass sämtliche Zellen tingiert sind.

Auf einem Stücke, welches dem (makroskopischen) Aussehen nach überall mehr oder weniger gleichmässig gefärbt ist, wurden bei schwachen Vergrösserungen (Obj. Zeiss' Apochr. 16,0 mm, Ok. 2) an den einen Stellen 15—20 und mehr, an den anderen nur einzelne Zellen gezählt. Diese Zusammenhäufung der Zellelemente an einigen Stellen, diese Neigung zu einer Gruppierung in Längsstränge oder Bänder, zeigt jedoch keine Gesetzmässigkeit. Auch im Rückenmark erwachsener Tiere ist keine Spur einer metameren Anordnung der subpialen Zellen zu erkennen.

Wie bei jungen Tieren so ist auch bei erwachsenen die subpiale Zellschicht insbesondere über dem lateralen und dem ventralen Strange der weissen Substanz gelegen, wobei, so viel ich wahrnehmen können, die subpiale Schicht über dem lateralen Strange reicher an Nervenzellen ist als über dem ventralen.

Ihrer Grösse nach entsprechen die subpialen Zellen erwachsener Tiere in einigen Fällen den Vorderhirnzellen, in anderen Fällen sind sie kleiner und kommen an Grösse den Strangzellen gleich. Niemals habe ich in der subpialen Schicht uni- oder bipolare Zellen gesehen. Sämtliche Zellen, die ich gesehen habe, waren multipolar. Der Form nach variiert der Zellkörper wie bei jungen Tieren. Im Protoplasma der Zellen erwachsener Tiere färben sich bisweilen deutlich Nisslsche Körperchen; auch habe ich braune Lipochromeinschlüsse wahrnehmen können. Das Verhalten der Fortsätze dieser Zellen (siehe unten) weist desgleichen deutlich auf eine Nervennatur derselben hin.

Wie aus der oben angeführten Literatur ersichtlich ist, so hält die Mehrzahl der Forscher, welche Nervenzellen der weissen Substanz beschrieben hat, dieselben für inkonstante Gebilde, und nimmt ihre Anwesenheit in der weissen Substanz für eine zufällige an. Kölliker (19) nahm sogar an, dass diese Zellen ihre Funktion eingebüsst hätten.

Soweit ich wahrnehmen können, muss ein scharfer Unterschied gemacht werden zwischen den Zellen der subpialen Schicht und den Zellen, welche in den tieferen Schichten der weissen Substanz angetroffen werden. Letztere sind sowohl auf Flächenpräparaten als auch besonders auf Schnitten durch fixierte Rückenmarksstücke, die in Toluidinblau oder Thionin gefärbt sind, gut sichtbar.

Sie sind in verschiedenen Tiefen der weissen Substanz verstreut, bald näher bald weiter von der grauen Substanz gelegen, weisen mehrere Fortsätze auf und erinnern ihrem allgemeinen Aussehen nach besonders an Kommissurenzellen. Die Zahl dieser Zellen ist jedoch im Verhältnis zur Zahl der subpialen Zellen gering und ausserdem sind sie, soweit ich habe feststellen können, tatsächlich inkonstante Gebilde. In einigen Fällen sind sie zahlreicher, in anderen in geringer Anzahl vorhanden; auf Schnitten durch ganze Rückenmarksstücke wird zuweilen keine einzige Zelle gefunden, während in anderen Stücken fast in jedem Schnitt mehrere Zellen sichtbar sind. Diese Tatsachen, sowie ihre unbestimmte Lage in der weissen Substanz erwecken den Gedanken, dass es sich in diesen Fällen um eine atypische Dislozierung von Nervenzellen handelt, deren Entstehung nur ein detailliertes Studium der Histogenese des Rückenmarks und besonders der Bildung der weissen Substanz klarstellen kann. Bei den grossen Anforderungen, welche nach der Geburt an die Leitungsbahnen

gestellt werden, spielen sich wahrscheinlich in den Nervenfaserbündeln recht lebhaft Wachstumsprozesse ab, wobei möglicherweise einzelne Zellen der grauen Substanz den Zusammenhang mit letzterer verlieren und sich in gleichsam „verirrte Zellen“ verwandeln. Hier liegen ungefähr ähnliche Verhältnisse vor, wie bisweilen in den Spinalganglien. Die Zellen der Spinalganglien treten gleichsam aus dem Bestand der Ganglien aus und werden in verschiedener, bisweilen in beträchtlicher, Entfernung von denselben in Gestalt von einzelnen Elementen oder zu einzelnen Gruppen angeordnet zwischen den Nervenfaserbündeln eingeschlossen gefunden. Sie werden desgleichen bald in grösserer, bald in geringerer Zahl angetroffen und stellen keine konstante Erscheinung dar, auch können sie bisweilen vollkommen fehlen. Ich sehe nur keinen Grund, diesen Zellen, wie Kölliker es tut, eine Funktion abzusprechen. Morphologisch unterscheiden sie sich durchaus nicht von den Zellen der grauen Substanz; irgendwelche morphologische Kennzeichen eines Niederganges ihrer funktionellen Tätigkeit sind nicht zu erkennen.

Im Unterschiede von den Zellen der weissen Substanz weisen die Zellen der subpialen Schicht stets eine bestimmte Lagerung auf und stellen vollkommen konstante morphologische Gebilde dar.

Ich habe das Rückenmark verschiedener Tiere an vielen Präparaten untersucht (siehe das Kapitel „Untersuchungsobjekt“) und habe stets, sobald nur die Färbung einigermaßen gelungen war, diese Zellen in der subpialen Schicht gefunden. Ausser den Präparaten, welche ich für eine detaillierte Untersuchung anfertigte, habe ich noch eine grosse Anzahl von Rückenmarksstücken, welche mit Methylenblau speziell zu dem Zweck gefärbt waren, um mich von dem Vorhandensein dieser Zellen zu überzeugen, durchgesehen. Ich fand dieselben stets mit einer auffälligen Beständigkeit. Bei Berücksichtigung ausserdem der durchaus bestimmten Beziehungen der Fortsätze dieser Zellen halte ich es für vollkommen zulässig, diese subpiale Zellschicht für einen konstanten Bestandteil des Rückenmarks der Säugetiere anzuerkennen.

### 3. Das Verhalten der Nervenzellen zum subpialen Geflecht.

Auf gut gefärbten Methylenblaupräparaten vom Rückenmark junger Tiere (Fig. 3, Taf. XVI) ist es leicht zu erkennen, dass die

von der Zelle in der Zahl von 5—7 abgehenden Dendriten nach verschiedenen Richtungen verlaufen, wobei sie eine gewisse Strecke unverzweigt durchziehen. In einiger, bisweilen beträchtlicher Entfernung von der Zelle werden die Dendriten varikös und beginnen sich zu verzweigen. Die Äste der Dendriten erstrecken sich zum nächsten Stämmchen des subpialen Geflechtes, treten in dasselbe ein und verlaufen in demselben weiter, wobei sie fortfahren sich in gewissen Abständen gabelförmig zu teilen. Da die Stämmchen des subpialen Geflechtes bei jungen Tieren sehr dünn sind, so gelingt es bisweilen die Dendriten auf beträchtliche Strecken zu verfolgen. In dem Stämmchen verläuft der Dendrit gewöhnlich nicht in Gestalt einer geraden Faser, sondern windet sich stark, indem er bald mehr oberflächlich, bald mehr in der Tiefe gelagert ist. Schliesslich reisst er entweder plötzlich ab (wahrscheinlich infolge einer Durchreissung der Faser bei der Präparation) oder verflucht sich dermassen mit anderen Dendriten, dass er als selbständige Faser nicht weiter verfolgt werden kann.

Auch auf einigen Präparaten von erwachsenen Tieren habe ich dasselbe Verhalten wahrnehmen können. Jedoch gelingt es nur auf unvollkommen gefärbten Präparaten bisweilen einen Dendriten recht weit zu verfolgen, wobei man ihn sich mannigfach winden und dabei verzweigen sieht unter mehrfacher Änderung seiner Verlaufsrichtung. Das ganze System der Dendriten und der Verzweigungen einer Zelle stellt somit eine beträchtlich grosse Einheit dar, welche jedoch nicht auffällt, da sämtliche Verzweigungen innerhalb der Bündel des Geflechtes verlaufen. Infolge dieser grossen Ausdehnung erlangt jede Zelle die Möglichkeit, selbst mit weit von ihr entfernten Nervelementen der subpialen Schicht in Connex zu treten.

Von jeder subpialen Zelle entspringt ein Nervenfortsatz (siehe Textfig. 2), der sich in seinem Verhalten scharf von den Dendriten unterscheidet. Er entspringt von der Zelle als nackter Achsenzylinder, gibt keine Kollateralen ab und erhält früher oder später eine Markscheide. Gewöhnlich verläuft er von der Zelle quer zur Verlaufsrichtung der Stränge der weissen Substanz, seltener denselben parallel. Bisweilen verläuft er nicht gerade, sondern windet sich bogenförmig. Nachdem er eine Markscheide erhalten, biegt er entweder sofort gerade in die weisse Substanz um, und zieht in radiärer Richtung in die Tiefe derselben, oder

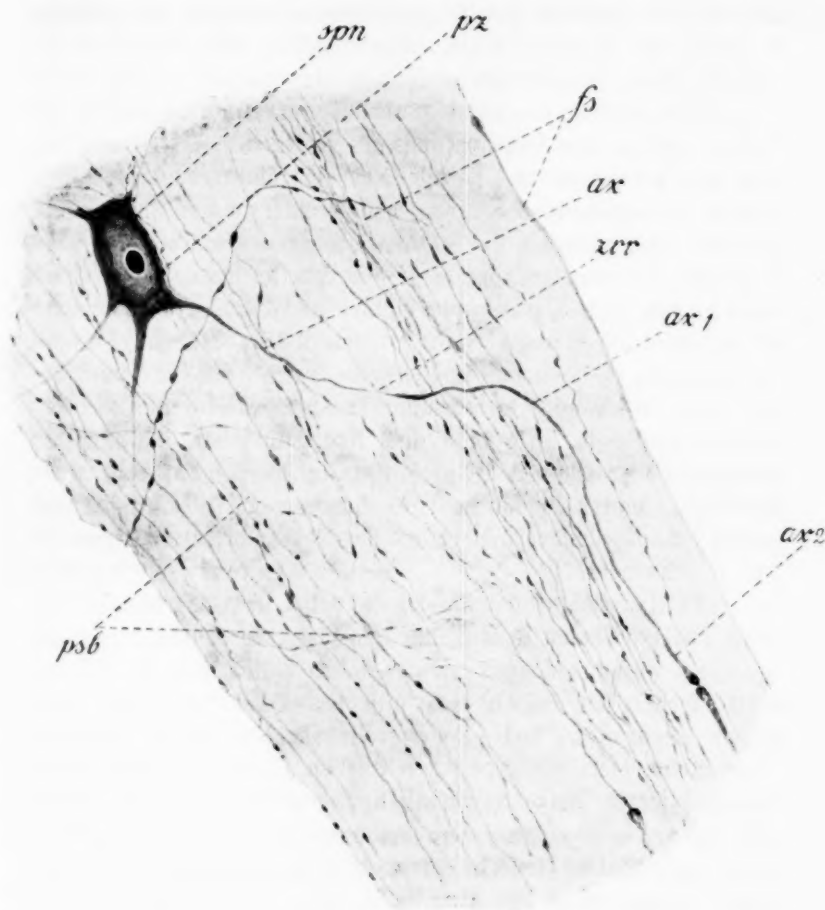


Fig. 2.

Nervenfortsatz einer subpialen Nervenzelle aus dem Rückenmark der Katze. spn. = subpiale Nervenzelle; pz = unvollkommen gefärbtes pericelluläres Netz; fs = tiefer gelegene Fasern der weissen Substanz; ax = Ursprung des Nervenfortsatzes; zcc = Rißstelle des Fortsatzes (der Riss erfolgte während des Abzeichnens des Präparates infolge eines zufälligen Druckes mit dem Objektiv); ax<sub>1</sub> = die Stelle, auf welcher der Nervenfortsatz sich unter die subpiale Schicht herabsenkt; ax<sub>2</sub> = Stelle, an welcher der Nervenfortsatz bereits von einer Markscheide umgeben mit den Fasern der weissen Substanz verläuft; psb = Fasern des Plexus subpialis. Flächenpräparat.

Methylenblau, Zeiss' Obj. 4.0 mm; Ok. 2.



aber er senkt sich zunächst unter die subpiale Schicht hinab, tritt in den Bestand des entsprechenden Stranges der weissen Substanz ein, verläuft hier eine (gewöhnlich) sehr kurze Strecke kaudal- oder cerebralwärts und biegt alsdann gerade, fast unter rechtem Winkel in die weisse Substanz und entzieht sich in der Tiefe derselben der Beobachtung. Verhältnismässig seltener verläuft der Achsenzylinder, nachdem er eine Markscheide erhalten, in dem entsprechenden Strang caudal- oder cranialwärts, ohne Tendenz, sich tiefer in die weisse Substanz zu erstrecken. Derartige Nervenfortsätze können gewöhnlich leicht daran erkannt werden, dass ihre Markscheide dünner und sozusagen inkonstant ist, da sie die Neigung aufweist, zu schwinden. Stellenweise fehlt sie nämlich vollkommen, stellenweise zerfällt sie in einzelne gestreckte, ovale oder birnförmige Tropfen, welche den Achsenzylinder umgeben. Als eine derartige, bald markhaltige, bald marklose Faser kann der Nervenfortsatz häufig auf sehr weite Entfernung innerhalb des Stranges der weissen Substanz verfolgt werden. Schliesslich verfeinert sich der Nervenfortsatz beträchtlich und verschwindet.

Die Hauptmasse der Fasern des subpialen Geflechtes besteht somit aus Fortsätzen der in ihm eingelagerten Zellen.

Der Zusammenhang der subpialen Zellen mit den Fasern des Geflechtes ist jedoch nicht allein auf das mitgeteilte Verhalten beschränkt. Jede Zelle sowie ihre Dendriten sind auf einer mehr oder weniger beträchtlichen Entfernung von einem äusserst dichten Netze variköser Nervenfasern umgeben, welche ihren Ursprung aus den Fasern des subpialen Geflechtes nehmen. Dieses pericelluläre Geflecht entspricht augenscheinlich dem „nervösen Terminalnetz“ der Autoren.

Auf Präparaten, in welchen die subpiale Schicht scharf tingiert ist, ist dieses pericelluläre Geflecht dermassen dicht und dermassen eng mit den Fasern des Geflechtes verbunden, dass es schwer fällt, das mikroskopische Bild zu entwirren.

Neben jeder Nervenzelle verdichtet sich gleichsam das subpiale Geflecht und bildet eine derselben dicht anliegende Schicht sich windender und untereinander verflochtener variköser Fibrillen. Günstiger für die Beobachtung sind Präparate, in denen das allgemeine subpiale Geflecht unvollkommen gefärbt ist, während die auf der Oberfläche der Zelle endigenden und sich an der Bildung



des pericellulären Geflechtes beteiligenden Fibrillen zufällig sehr distinkt sich tingiert haben (Fig. 5, Taf. XVII). In solchen Fällen ist deutlich sichtbar, dass an die Zelle mehrere Nervenästchen herantreten, welche sich mehrfach teilen und um die Zellen und die grösseren Verzweigungen der Dendriten ein recht dichtes Geflecht aus feinen varikösen Fibrillen bilden. Stellenweise sondern sich von diesem Geflechte feine Ästchen ab, welche auf der Oberfläche der Zellen in kleinen Knöpfchen oder ovalen, runden oder birnförmigen Anschwellungen endigen. Da dieses Geflecht auch die Dendriten umgibt und gleichsam die Konturen der Zelle und deren Fortsätze wiedergibt, so kann selbst auf denjenigen Präparaten, in denen die Zelle vollkommen ungefärbt geblieben ist oder nur der Kern tingiert erscheint, nach dem pericellulären Geflecht eine Vorstellung gewonnen werden von der Form und dem Charakter der Fortsätze der ungefärbten Zelle.

Dieses Geflecht kann leicht bei oberflächlicher Betrachtung des Präparates mit einem anderen Netze, welches sich desgleichen auf der Oberfläche der Zelle befindet und dennoch eine andere Herkunft hat, verwechselt werden.

Auf Präparaten, die in Methylenblau stark gefärbt, sozusagen überfärbt sind, sind die Nervelemente der subpialen Schicht sehr schlecht sichtbar. Die Fasern sind grösstenteils vollkommen unsichtbar, von den Zellen sind nur die Körper gefärbt; doch auch diese treten nicht deutlich hervor, da auch die Grundlage des Präparates vollkommen blau tingiert erscheint. Auf derartigen Präparaten können bisweilen kleine Elemente um die Nervenzellen und ihre Dendriten ein dichtes Netz feinsten Fädchen (sie sind viel feiner als die pericellulären Nervenfasern), welche desgleichen mit knotenförmigen Verdickungen versehen sind, wahrgenommen werden (Fig. 6, Taf. XVII). Dem ersten Eindrucke nach erinnert das Bild in hohem Grade an das „granuläre Differenzierungsbild des nervösen pericellulären Terminalnetzes“, wie es Held (1902, 13) in seiner Arbeit zeichnet. Eine sorgfältigere Untersuchung zumal mit Immersionssystemen ergibt jedoch, dass es sich in diesen Fällen nicht um ein Nervenetz, sondern um ein Glianetz handelt. Wie bekannt, so sind auch Held (1902, 13) und Bielschowsky (1904, 4) der Meinung, dass um jede Zelle der grauen Substanz zwei Geflechte vorhanden sind: ein Nerven- und ein dem Golginetze entsprechendes Gliageflecht. Dem Golginetze schreibt

Held unbedingt eine Neurogliastruktur zu und nimmt an, dass es nur zur Isolierung und Stütze für die Nervenzelle dient. Bielschowsky spricht in dieser Frage keine bestimmte Meinung aus. Dasselbe Netz hat wahrscheinlich auch Nageotte (1909, 26) gesehen und auf Grund dieser Beobachtung irrtümlich das Vorhandensein eines pericellulären Nervennetzes überhaupt in Abrede gestellt.

Auf Präparaten mit gefärbter Gliagrundsubstanz ist das meiner Meinung nach den erwähnten Glianetzen entsprechende Geflecht sehr deutlich sichtbar. Es wird von zahlreichen feinen Gliafasern gebildet, welche von der allgemeinen Gliamasse zu den Nervenzellen und deren Dendriten verlaufen. Die Fasern dieses Geflechtes winden sich jedoch niemals derartig und verzweigen sich nicht, wie die Nervenfasern, von denen sie sich ausserdem durch ihre Feinheit unterscheiden. Die Anschwellungen und Verdickungen im Verlauf der Gliafasern unterscheiden sich von den varikösen Verdickungen der Nervenfasern durch ihre relativ beträchtlichere Grösse und durch das Missverhältnis ihrer Grösse zu den feinen, sie verbindenden Fasern. Derartige runde Körper werden bisweilen nicht im Verlaufe der Fasern, sondern zwischen ihnen angetroffen. Auf einigen Präparaten kann man wahrnehmen, dass die Zwischenräume zwischen den Gliafasern von einer zarten mit Methylenblau gefärbten membranähnlichen Masse ausgefüllt sind. In solchen Fällen erscheint die Zelle wie von einer zarten, dünnen Membran oder Hülle umgeben, in der stellenweise feine Fäden und kleine runde Gebilde, die an die varikösen Verdickungen der Nervenfasern erinnern, wahrnehmbar sind. Nirgends habe ich jedoch irgendwelchen Zusammenhang dieses Netzes und dieser Fasern mit Nervenfasern sehen können. Dieses Netz war im Gegenteil stets nur auf solchen Präparaten gut zu erkennen, auf denen die Nervenlemente überhaupt fast ungefärbt geblieben waren.

#### 4. Beziehungen der subpialen Zell- und Faserschicht der Säugetiere zu den oberflächlichen Nervenkerne der Vögel.

Zum Vergleich der bei Säugetieren erhaltenen Resultate mit etwa entsprechenden morphologischen Bildungen bei Vögeln untersuchte ich das Rückenmark erwachsener Vögel, wobei ich sowohl die oberflächlichen Nervenkerne als auch die zwischen

ihnen gelegenen Abschnitte des Rückenmarks in Betracht zog. Ich wandte hier dasselbe Verfahren wie bei der Untersuchung des Rückenmarks der Säugetiere an.

Auf Präparaten von Teilen des Rückenmarks, die zwischen den in der Literaturübersicht besprochenen oberflächlichen Nervenkernen gelegen sind, erhielt ich Bilder, die im allgemeinen an die bei Säugetieren erhaltenen Befunde erinnern. Auch bei Vögeln ist auf der Rückenmarksoberfläche unmittelbar unterhalb der Pia ein Geflecht vorhanden, welches seinem Charakter nach vollkommen an das subpiale Geflecht der Säuger erinnert. Es besteht, wie dort, aus mannigfach verflochtenen, verzweigten marklosen und markhaltigen Fasern. In diesem Geflecht, welches auch hier als subpiales Geflecht bezeichnet werden kann, sind ungefähr in derselben Menge wie bei Säugetieren Nervenzellen eingelagert, deren Fortsätze teilweise an der Bildung jenes Geflechtes teilnehmen, ebenso wie bei den Säugern. Im Unterschiede von diesen sind jedoch bei Vögeln zweierlei Arten von Nervenzellen vorhanden, welche sich voneinander durch ihre Grösse und den Charakter ihrer Dendriten scharf unterscheiden.

Das Endschiedsal des Nervenfortsatzes dieser Zellen habe ich leider, teilweise aus Mangel an Material, teilweise weil mich andere Fragen mehr interessierten, nicht verfolgt. Die Zellen der ersten Art (Fig. 7, Taf. XVII) entsprechen ungefähr der Grösse nach den motorischen Zellen der grauen Substanz und haben verhältnismässig dicke Dendriten, die relativ schwach verzweigt sind, und sich nur in einer mehr oder weniger beträchtlichen Entfernung von der Zelle  $\sqrt{-}$ förmig teilen. Der Nervenfortsatz dieser Zellen biegt bereits in einer geringen Entfernung von der Zelle in die weisse Substanz um und entzieht sich der Beobachtung. Die Zellen der zweiten Art sind um das zwei- bis dreifache kleiner als die Zellen der ersten Art; sie kommen ihrer Grösse nach ungefähr den kleinen Kommissurenzellen der grauen Substanz gleich. Die Dendriten dieser Zellen sind relativ dünn und verzweigen sich bereits nahe bei der Zelle. So viel ich habe wahrnehmen können, bilden die Zellen der zweiten Art die Hauptzellmasse der subpialen Schicht bei Vögeln, während die Zellen der ersten Art nur einen geringen Prozentsatz der allgemeinen Zahl der Zellelemente bilden und selbst bei schwachen Vergrösserungen zwischen diesen durch ihre Grösse auffallen.

Von grossem Interesse ist das Verhalten des subpialen Geflechtes der Vögel zu deren „oberflächlichen Nervenkerneln“. Auf Flachschnitten sind letztere in toto sichtbar. Sie erscheinen als recht grosse Anhäufungen von Nervenzellen, haben gewöhnlich

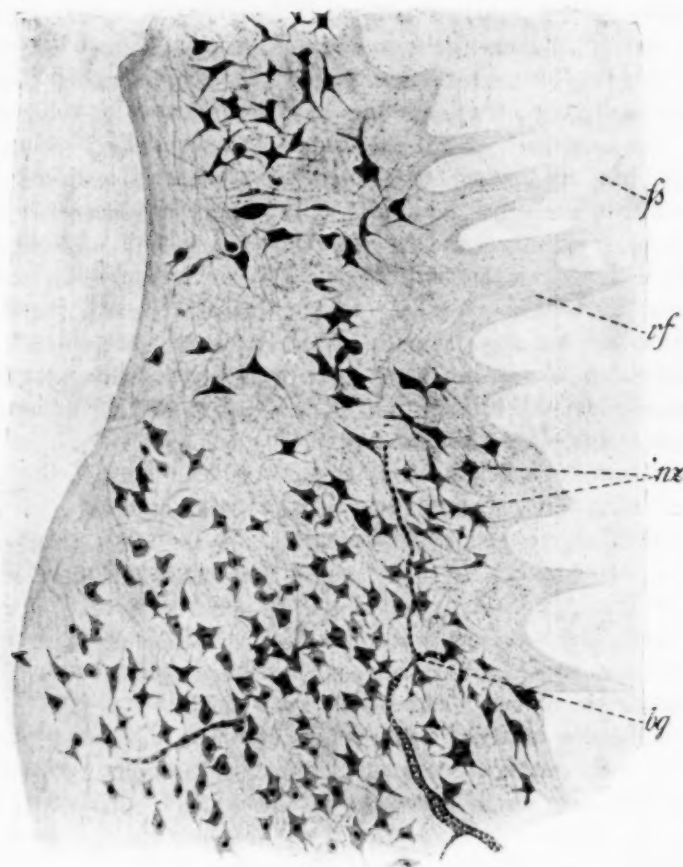


Fig. 3.

Teil eines oberflächlichen Nervenkernelns aus dem Rückenmark von *Phalacrocorax carbo*. nz = Nervenzellen des oberflächlichen Nervenkernelns; bg = Blutgefäss; fs = Fasern der weissen Substanz; rf = Anfangsteile der unvollkommen gefärbten Nervenstämmchen, welche vom Kern allseitig strahlenförmig verlaufen und denselben mit der übrigen subpialen Schicht verbinden. Flächenpräparat.

Methylenblau. Zeiss Obj. 16,0 mm, Ok. 2.

eine gestreckte (ovale oder spindelförmige) Form und sind mit der Längsachse in der Längsachse des Rückenmarks angeordnet. Auf Präparaten, die nach speziellen neurologischen Methoden angefertigt sind, ist zwischen den Zellen nur ein feines Glianetz sichtbar, während Nervenzellenfortsätze vollkommen unsichtbar sind. Bei einer Färbung mit Methylenblau ist jedoch deutlich zu erkennen, dass von den Zellen zahlreiche Dendriten abgehen (Fig. 8, Taf. XVII) und dass diese Zellen ihrem Charakter nach vollkommen den kleineren Zellen der zweiten Art gleichkommen, welche in der subpialen Schicht in den Zwischenräumen zwischen den oberflächlichen Nervenkernen liegen. Nervenzellen erster Art habe ich niemals in den oberflächlichen Nervenkernen aufgefunden, sie werden stets nur in den Zwischenräumen zwischen diesen angetroffen. In dem Nervenkern ist zwischen den Nervenzellen ein äusserst dichtes Geflecht von marklosen und teilweise markhaltigen Zellen vorhanden, an dessen Bildung die Fortsätze der Nervenzellen sich in beträchtlichem Maße beteiligen. Seinem Charakter nach ist dieses in den Nervenkernen angeordnete Geflecht dem subpialen Geflechte vollkommen gleich, welches die Oberfläche der übrigen Abschnitte der weissen Substanz bedeckt (siehe Textfig. 1), ist jedoch dichter.

An den Rändern der oberflächlichen Nervkerne gehen die Fasern des innerhalb des Kernes gelegenen Geflechtes direkt in die zwischen den Kernen verlaufenden Faserbündel über. Bei schwacher Vergrösserung kann die Beobachtung gemacht werden, dass von jedem Nervkerne strahlenförmig Nervenfaserbündel abgehen, welche weiterhin in das subpiale Geflecht eintreten, so dass jeder Kern gleichsam von einem Kranz von Strahlen umgeben ist, welche ihn mit der übrigen gesamten Schicht der oberflächlichen, subpialen Nervelemente verbinden. Bei starker Vergrösserung kann man sich leicht davon überzeugen, dass die Strahlen Bündel feiner markhaltiger und markloser Fasern darstellen.

Bisweilen gelingt es auch, einzelne Fasern auf ihrem Verlauf von dem Geflecht des oberflächlichen Kernes bis zu einem Bündel oder Stämmchen des allgemeinen subpialen Geflechtes zu verfolgen. Durch die Vermittlung der radiären Bündel können somit einerseits Fortsätze der Zellen der oberflächlichen Kerne in das allgemeine subpiale Geflecht ziehen, andererseits Fortsätze von Zellen aus



letzterem mit den Nervenzellen des oberflächlichen Kernes in Verbindung treten.

Auf Flächenpräparaten vom Rückenmark der Vögel kann somit das wahrgenommen werden, was niemals auf einer noch so regelmäßigen Schnittserie möglich ist zu sehen, nämlich der unmittelbare Zusammenhang der oberflächlichen Nervenkerne mit der zwischen ihnen gelegenen subpialen Schicht. Die oberflächlichen Kerne stellen somit nur eine metamer angeordnete Verdickung des allgemeinen subpialen Geflechtes dar, nur Stellen, an denen die mikroskopische Schicht subpialer Nervenelemente anwächst und Vorwölbungen bildet, die bereits makroskopisch als Höcker unter der Pia mater sichtbar sind.

Die angeführten histologischen Befunde werfen auch einiges Licht auf die vergleichend-anatomischen Beziehungen der subpialen Schicht des Rückenmarks von Säugetieren. Letztere kann nicht als ein phylogenetischer Rest der oberflächlichen Nervenkerne des Rückenmarks der Vögel angesehen werden. Das Homologon dieser fehlt den Säugetieren vollkommen, da im Rückenmark dieser nirgends irgendwelche Spuren einer metameren Verdickung der subpialen Zellen wahrnehmbar sind. Die subpiale Schicht des Rückenmarks der Säuger kann nur der ganzen subpialen Schicht des Rückenmarks der Vögel mit Einschluss der oberflächlichen Nervenkerne, als örtlicher metamerer Anschwellungen derselben, homolog gesetzt werden.

Die oberflächlichen Nervenkerne sind aller Wahrscheinlichkeit nach sekundäre Elemente, die nur den Sauropsiden zukommen, bei Säugetieren sind sie nur schwach ausgebildet, allenfalls noch bei Chiropteren (nach Dröseke), wahrscheinlich als Konvergenzerscheinungen, vorhanden.

### Schlussbetrachtungen.

Die oben mitgeteilten Befunde sind infolge bedeutender technischer Schwierigkeiten weitaus nicht vollständig. Gegenwärtig bin ich dabei, einige Details des mikroskopischen Baues der subpialen Schicht und die gegenseitigen Beziehungen der Nervenelemente festzustellen. Es scheint mir, dass die subpiale Schicht einen Teil des Zentralnervensystems darstellt, welcher nach demselben Prinzip wie die zentrale graue Nervensubstanz aufgebaut ist, in welcher jedoch infolge ihres geringen Durch-



messers, und infolgedessen, dass die Elemente nicht so dicht angeordnet sind, wie in der grauen Substanz, die Wechselbeziehungen der Nervenzellen und ihrer Fortsätze sowie viele Fragen, die mit der Neuronentheorie zusammenhängen, bei gleichen vielleicht sogar geringeren technischen Widerständen, evidenter und demonstrativer klargestellt werden können. Ausser diesen Fragen, welche bei jeder neurologischen Arbeit in Betracht kommen, suche ich ausserdem noch zu bestimmen, welcher Schicht der Gehirnrinde die subpiale Schicht des Rückenmarks entspricht und ob hier überhaupt entsprechende Verhältnisse vorliegen, alsdann suche ich festzustellen, wie weit verbreitet diese subpiale Schicht in der Reihe der Wirbeltiere ist. Einige meiner Präparate des Rückenmarks von Rochen sprechen, wie ich bereits oben erwähnt habe, zugunsten dessen, dass die subpiale Schicht augenscheinlich, wenn auch keine primäre, so doch eine alte Bildung ist, und ihr Auftreten mit der Erlangung der Extremitäten zusammenfällt.

Bei einer derartigen detaillierten Untersuchung der subpialen Schicht in histologischer und vergleichend-anatomischer Beziehung wird es vielleicht gelingen, auch auf die physiologische Bedeutung derselben ein Streiflicht zu werfen, hinsichtlich welcher vorläufig nichts Bestimmtes ausgesagt werden kann.

Herrn Prof. Dr. A. Dogiel spreche ich für gütigst gewährten Rat bei dieser Arbeit und der Phys.-math. Fakultät und der Naturforschergesellschaft in St. Petersburg für ihre materielle Unterstützung bei meiner Fahrt ans Schwarze Meer (1909) zum Studium des Rückenmarks der Vögel verbindlichsten Dank aus!

---

## Literaturverzeichnis.

1. Banchi, A.: La minuta struttura della midolla spinale dei chelonii (*Emys europaea*). 4 Taf. Arch. ital. Anat. e. Embriol., Vol. 2, Fasc. 1, p. 291—307, 1903.
2. Beisso, Torquato: Del midoll spinal. Zitiert nach Sherrington 1873.
3. Berliner R.: Die „Hofmannschen Kerne“ (Kölliker) im Rückenmark des Hühnchens. 1 Taf. Anat. Anz., Bd. 21, Nr. 10 11, S. 273—278, 1902.
4. Bielschowsky: Die Silberimprägnation der Neurofibrillen. Journ. für Psychologie und Neurologie, Bd. III, 1904.
5. Brandis: Untersuchungen über das Gehirn der Vögel. I. Teil: Übergangsgebiet vom Rückenmark zur Medulla oblongata. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 41, Taf. XIII, 1893.
6. Conti, Alfredo: Un nuovo nucleo di cellule nervose capulate del cordone bianco antero-laterale del midollo lombare dell'uomo. C. 1 T. Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, Nr. 7, 1888.
7. Dröseke, J.: Über einen bisher nicht beobachteten Nerven Kern (Hofmann-Kölliker) im Rückenmark von Chiropteren. 4 Fig. Anat. Anz., Bd. 23, Nr. 22, S. 571—576, 1903.
8. Gadow, Hans: Bronns Klassen und Ordnungen des Tierreichs. Bd. VI, Abt. IV, Vögel, I. Anat. Teil, Lief. 16, 17. Nervenlehre, Rückenmark, 1887.
9. Gaskell: Proceedings of the Physiological Society 1885. Dec. 12 im Journ. of Physiology, Vol. 7, p. XXIX. Zitiert nach Sherrington 1885.
10. Derselbe: The cranial nerves. Journ. of Physiology, Vol. 10, 1888. Zitiert nach Kölliker.
11. Van Gehuchten, A.: La moelle épinière des larves des Batraciens (*Salamandra maculosa*). Planches XXIX et XXX. Archives de Biologie, Tome 15, 1898.
12. Van Gehuchten, A. et Boule, L.: Les noyaux extra- et péri-médullaires des oiseaux. Nevraxe, Bd. IX, 1908, p. 293—312.
13. Held, Hans: Über den Bau der grauen und weissen Substanz. Arch. f. Anat. und Phys., Anat. Abt. 1902, S. 189—224.
14. Hoche, A.: Über die Verteilung der Ganglienzellen im untersten Abschnitte des Wirbelkanals beim Menschen. Neurologisches Zentralblatt Nr. 4, 1891.
15. Derselbe: Über die Ganglienzellen der vorderen Wurzeln im menschlichen Rückenmark. XVI. Wanderversammlung der südwestdeutschen Neurologen und Irrenärzte zu Baden-Baden am 6. und 7. Juni 1891. Neurologisches Zentralblatt Nr. 13, 1891.
16. Derselbe: Beiträge zur Kenntnis des anatomischen Verhaltens der menschlichen Rückenmarkswurzeln in normalem und krankhaft verändertem Zustande bei Dementia paralytica. Heidelberg 1891. J. Hörning.
17. v. Kölliker, Albert: Über einen noch unbekannten Nervenzellenkern im Rückenmark der Vögel. Sitzung der math.-naturw. Klasse der kaiserl. Akad. d. Wiss. in Wien vom 5. Dez. 1901.

18. Derselbe: Weitere Beobachtungen über die Hofmannschen Kerne am Mark der Vögel. *Anat. Anz.*, Bd. 21, S. 81—84, 1902.
19. Über die oberflächlichen Nervenkerne im Marke der Vögel und Reptilien. 5 Taf. *Zeitschr. f. wissensch. Zoologie*, Bd. 72, H. 1, S. 126—189, 1902.
20. Lachi, P.: Alcune particolarità anatomiche del ringonfiamento sacrale nel midollo degli uccelli. *Memorie della Società Toscana di scienze naturali*, Vol. 10, Pisa 1889, p. 286—295.
21. Derselbe: Intorno ai nuclei di Hofmann-Kölliker o lobi accessori del midollo spinale degli uccelli. *Anat. Anz.*, Bd. 21., Nr. 1, p. 7 u. 8, 1902.
22. Lavdowsky, M.: Vom Aufbau des Rückenmarks. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. 38, 1891.
23. v. Lenhossék, M.: Über den Verlauf der Hinterwurzeln im Rückenmark. Taf. IX. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. 34, II, 1889.
24. Derselbe: Beiträge zur Histologie des Nervensystems und der Sinnesorgane. Wiesbaden, 1894.
25. Derselbe: Der feinere Bau des Nervensystems im Lichte neuester Forschungen, II. Aufl., 1895.
26. Nageotte, J.: Granulations lipidiques du tissu nerveux. *Comptes Rend. de la Soc. de Biologie*, 2 Avr. 1909. Nr. 12.
27. Ramón y Cajal, S.: La medula espinal de los reptiles. Pequeñas contribuciones al conocimiento del sistema nervioso. Barcelona 1891.
28. Derselbe: Nuevo Concepto de la Histología de los Centros nerviosos, p. 63, 1893.
29. Retzius, G.: Zur Kenntnis der oberflächlichen ventralen Nervenzellen im Lendenmark der Vögel. *Biolog. Unters. N. F.*, Bd. X, S. 21—29, 1902.
30. Sala, C.: Estructura de la medula espinal de los batracios. Barcelona 1892.
31. Sherrington, C. S.: On the out-lying Nerve-Cells in the Mammalian Spinal-Cord. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 1890, Vol. 181, Plates 3, 4.
32. Schiefferdecker: Beiträge zur Kenntnis des Faserverlaufs im Rückenmark. Taf. XXXII, XXXIII und XXXIV. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. 10, 1874.
33. Sterzi, G.: Recherche intorno alla anatomia comparata ed all'ontogenesi delle meningi. *Atti del Reale Istituto Veneto di Scienze, lettere et arti*, T. 60, P. II, Anno academico 1900—1901, 1901, p. 1101—1361, 5 Taf.
34. Sterzi, A. S.: I gruppi cellulari periferici della midolla spinale dei rettili, 2 Taf. *Atti Soc. Toscana Sc. nat. Pisa*, Vol. 20, S. 243—275, 1904.
35. Streeter, G.: The structure of the spinal Cord of the Ostrich. *Amer. Journ. Anat.*, Vol. III, p. 1—27, 1903.
36. Tretjakoff, D.: Das Gehirn von Ammonoites. Mit 12 Taf. St. Petersburg 1910.

## Erklärung der Abbildungen auf Tafel XVI und XVII.

Sämtliche Figuren sind mit dem Zeichenapparat von Zeiss von Flächenpräparaten der weissen Substanz des in Methylenblau gefärbten Rückenmarkes ausgeführt worden.

### Tafel XVI.

- Fig. 1. Subpiales Geflecht des Rückenmarks vom Pferde. nz = Nervenzellen der subpialen Schicht; sbf = Faserbündel des subpialen Geflechtes; fs = durch die subpiale Schicht durchscheinende Fasern der weissen Substanz. Zeiss' Obj. 16,0 mm, Ok. 2.
- Fig. 2. Teil des subpialen Geflechtes aus dem Rückenmark einer Katze. sbf = Faserbündel des subpialen Geflechtes; fs = Fasern der weissen Substanz, welche durch die subpiale Schicht hindurch sichtbar sind. Zeiss' Obj. E, Ok. 4.
- Fig. 3. Teil der subpialen Schicht aus dem Rückenmark eines Kätzchens. nz = subpiale Nervenzellen; d = deren Dendriten, die sich an der Bildung des subpialen Geflechtes beteiligen; sbf = Faserbündel des subpialen Geflechtes; fs = durch die subpiale Schicht durchscheinende Fasern der weissen Substanz. Zeiss' Obj. 4,0 mm, Ok. 4.

### Tafel XVII.

- Fig. 4. Nervenzellen aus der subpialen Schicht des Rückenmarks eines Affen. nz = subpiale Nervenzellen; pr = Ranvierscher Schnürring; prt = Protoplasma der subpialen Zellen; nuc = ihr Kern; d = ihre unvollkommen gefärbten Dendriten; ax = Nervenfortsatz; fs = unterliegende Fasern der weissen Substanz. Zeiss' Obj. 4,0 mm, Ok. 3.
- Fig. 5. Pericelluläres Geflecht um eine subpiale Nervenzelle aus dem Rückenmark eines Hundes. fa = Fasern der subpialen Schicht, die zwecks Bildung eines pericellulären Geflechtes an die Zelle herantreten. pz = pericelluläres Geflecht (die Zelle selber ist ungefärbt geblieben); pr = Ranvierscher Schnürring; sbf = Fasern der subpialen Schicht; fs = unterliegende Fasern der weissen Substanz. Zeiss' Obj. 4,0 mm, Ok. 4.
- Fig. 6. Gliahülle um eine Nervenzelle aus der subpialen Schicht des Rückenmarkes eines Hundes. Die Zelle selber ist ungefärbt geblieben. gn = Gliahülle; g = Gliafasern. Zeiss' Hom. Imm.  $\frac{1}{12}$ , Ok. 2.
- Fig. 7. Nervenzelle erster Art aus der subpialen Schicht des Rückenmarks von *Phalaerocorax carbo*. prt = Protoplasma; nuc = Kern; d = Dendriten; ax = Nervenfortsatz, der sich in die Tiefe der weissen Substanz versenkt; fs = weisse Substanz. Zeiss' Obj. 4,0 mm, Ok. 2.
- Fig. 8. Teil eines oberflächlichen Kernes aus dem Rückenmark von *Phalaerocorax carbo*. nz = Nervenzellen; d = Dendriten; pl = Geflecht innerhalb des oberflächlichen Kernes. Zeiss' Obj. 4,0 mm, Ok. 4.

# Gesammelte Studien an den roten Blutkörperchen der Amphibien.

Von  
Friedrich Meves in Kiel.

Hierzu Tafel XVIII–XX und 52 Textfiguren.

Inhalt:	Seite
Einleitung . . . . .	465
I. Der Randeifen. . . . .	466
1. Darstellung des Randeifens durch Isolierung . . . . .	467
2. Darstellung des Randeifens durch Färbung, Sichtbarmachung seiner fibrillären Struktur . . . . .	474
3. Der Körnerbelag des Randeifens . . . . .	477
4. Die Quermembranen des Randeifens . . . . .	480
5. Die Bedeutung des Randeifens . . . . .	484
II. Zur Membranfrage . . . . .	486
III. Binnenstrukturen . . . . .	490
1. Fäden . . . . .	490
2. Granuläre Einschlüsse . . . . .	500
3. Besitzen die roten Blutkörperchen der Amphibien einen Zonenbau? . . . . .	503
IV. Über Formänderungen der roten Blutkörperchen im frisch ent- nommenen Blut . . . . .	506
V. Über Formänderungen der roten Blutkörperchen infolge von Reagentienwirkung. . . . .	512
1. Über die plötzliche Erweiterung der roten Blutkörperchen des Frosches nach allen Richtungen bei Zusatz von Essigsäure . . . . .	512
2. Über Formänderungen infolge der Wirkung von Ammoniak- dämpfen . . . . .	517
3. Über Formänderungen, welche durch Quellung des Kerns hervorgerufen werden: sog. Hünefeld-Hensensche Bilder . . . . .	527

## Einleitung.

In den Jahren 1903 bis 1906 habe ich im Anatomischen Anzeiger über die roten Blutkörperchen der Amphibien, hauptsächlich des Feuersalamanders, eine Anzahl von Studien publiziert, welche in erster Linie auf den Randeifen gerichtet waren, ausserdem die Membranfrage und die Frage nach Binnen-

strukturen betrafen und schliesslich von den Formänderungen handelten, welche die roten Blutkörperchen teils im frischen Zustand, teils unter der Wirkung verschiedener Reagentien erleiden. Die damals erhaltenen Resultate habe ich nunmehr zusammenfassend bearbeitet, um sie — mit gütiger Erlaubnis von Redaktion und Verlag des Anatomischen Anzeigers — unter Beigabe von drei Tafeln und einer Anzahl von Textfiguren, welche grösstenteils gleichfalls neu sind, an dieser Stelle erscheinen zu lassen.

### I. Der Randreifen.

Der Randreifen ist ein Strukturbestandteil der kernhaltigen elliptischen Blutkörperchen, welcher für ihre Kenntnis von grösster Bedeutung ist. Er ist zweifellos schon früher von Ranvier (1870), H. D. Schmidt (1878) u. a. gesehen, ist aber für den Ausdruck einer dicken, das ganze Blutkörperchen umgebenden Membran gehalten worden (vergl. unten S. 486). Als Reifen hat ihn zuerst Dehler (1895) an roten Blutkörperchen des Hühnerembryos beschrieben, hat ihn aber noch (l. c. S. 423) als „dichteren Teil einer Grenzschicht des Protoplasmas“ aufgefasst. Das gleiche Gebilde ist dann von M. Heidenhain<sup>1)</sup> bei Proteus<sup>2)</sup> und ebenfalls (1896) bei Hühnerembryonen, von Nicolas (1896) bei Salamandra, Triton und bei einer Viper aufgefunden worden. In den Präparaten von Nicolas war der Randreifen bei Salamandra und Triton im allgemeinen nicht an der Zelloberfläche gelegen, sondern von dieser durch eine dünne Lage von Zellsubstanz getrennt; bei der Viper fand er sich sogar in zahlreichen Fällen ganz im Innern des Zellkörpers. Dadurch war bewiesen, dass es sich nicht bloss um eine verstärkte Ektoplasmaschicht handeln kann.

Ich selbst habe das Studium des Randreifens im Jahre 1903 aufgenommen und bis zum Jahre 1906 fortgesetzt. Dehler, M. Heidenhain und Nicolas hatten den Randreifen ausschliesslich an Schnitten von Material, welches mit Sublimat

<sup>1)</sup> Neuerdings teilt M. Heidenhain (1911, S. 1058) mit, dass nicht Dehler, sondern er selbst den Randreifen im Jahre 1894 an roten Blutkörperchen des Entenembryos entdeckt und dass er die erste Beschreibung seinem Schüler und Freunde Dehler übertragen habe, welcher eine Serie neuer Präparate vom Hühnerembryo herstellte.

<sup>2)</sup> Siehe Dehler, 1895, S. 423 unten.



fixiert war, durch Färbung mit Eisenhämatoxylin dargestellt. Auch ich habe ihn zuerst an Schnitten wahrgenommen, und zwar an solchen durch die Niere von Salamanderlarven, welche mit Flemmingschem oder Hermannschem Gemisch fixiert und mittels der Flemmingschen Dreifachbehandlung gefärbt waren. In der Folge habe ich aber mein Bestreben in erster Linie darauf gerichtet, den Randleifen an den frischen Blutkörperchen direkt sichtbar zu machen. Ich entdeckte alsbald, dass es für diesen Zweck genügt, das Blut mit verdünnter Säure, z. B. Essigsäure, zu versetzen. Ferner fand ich, dass man den Randleifen durch Zusatz bestimmter Farbstofflösungen zum frischen Blut darstellen kann. Eine dritte Methode, mit welcher ich mich im folgenden zunächst ausführlicher befassen will, besteht in der Isolierung desselben von der übrigen Substanz des Blutkörperchens mit Hilfe einer 3proz. Lösung von Küchenkochsalz.

#### 1. Darstellung des Randleifens durch Isolierung.

Die Methode, durch welche ich eine partielle, zuweilen sogar vollständige Isolierung des Randleifens von der übrigen Substanz des Blutkörperchens erzielt habe, ist folgende: Ich lasse einige Tropfen Blut des Salamanders (welche ich neuerdings gewöhnlich durch Abschneiden der Schwanzspitze gewinne) in ein ca. 15 ccm grosses Gläschen hineinfallen, welches bis zum Rande mit einer 3proz. Lösung von Küchenkochsalz angefüllt ist. Dann schüttele ich und warte, bis sich ein Bodensatz gebildet hat. Von diesem bringe ich etwas mit Hilfe einer Pipette auf einen Objektträger und decke mit einem grossen Deckglas<sup>1)</sup> ein, welches ich mit einem Rahmen von geschmolzenem Paraffin umziehe.

Bringe ich nun das Präparat unter das Mikroskop, so finde ich, dass die Oberfläche der Blutscheiben sich zunächst mit zahlreichen Runzeln bedeckt. Nach einiger Zeit wird sie wieder glatt. Weiter kann es sich ereignen, dass die eine oder andere der Blutscheiben, welche im Gesichtsfeld gelegen sind, plötzlich ein durchgehendes Loch bekommt.

Die Entstehung dieses Loches stelle ich mir folgendermassen vor: Ich nehme an, dass entweder infolge der Wasserentziehung durch die hypertonische Salzlösung oder auch infolge

<sup>1)</sup> Ich gebrauche solche von 22:40 mm Seite.

Änderung der Oberflächenspannung (durch lokale Niederschlagsbildung?) Bewegungen der Zellsubstanz auftreten. Dabei kann es vorkommen, dass die Zellsubstanzlamelle, welche das Lumen des Randreifens ausfüllt, an einer Stelle zunächst stark verdünnt und schliesslich durchbrochen wird.

Eine Seifen- oder Öllamelle, welche über einen Ring ausgespannt ist, fällt fast momentan zusammen, sobald die beiden Oberflächenschichten an irgend einer Stelle infolge Durchbrechung der Lamelle ineinander greifen. Bei der Blutscheibe braucht der gleiche Vorgang längere Zeit, wahrscheinlich deshalb, weil die Zellsubstanz von sehr zäher Beschaffenheit ist und die Oberflächenspannung bei der von Flüssigkeit umgebenen Blutscheibe erheblich geringer ist als bei der Seifen- oder Öllamelle, die sich in Luft befindet. Das anfangs nur kleine Loch nimmt unter den Augen des Beobachters langsam an Durchmesser zu. Bald erreicht es an einer Stelle den Randreifen. Es vergrössert sich weiter so, dass ein immer grösseres Stück des Randreifens zu seiner Begrenzung hinzugezogen wird. Allmählich hat sich die Zellsubstanzlamelle unter der Wirkung der Oberflächenspannung und des osmotischen Druckes so stark verkleinert, dass sie weniger als die Hälfte des Ringlumens ausfüllt. Schliesslich rundet sie sich zu einer Kugel ab, welche an einer Stelle den Kern einschliesst.

Ein Teil der Zellsubstanz bleibt anfangs noch in Gestalt eines schmalen, auf der Innenseite dickeren Mantels um den Randreifen erhalten. Dieser Mantel zeigt alsbald Einschnürungen und dazwischen Ausbuchtungen; weiter zerfällt er, den Einschnürungen entsprechend, in kleine Tröpfchen, welche zunächst gewöhnlich nicht ganz kugelig sind, sondern auf der Innenseite eine stärker konvexe, auf der Aussenseite eine flachere Begrenzung zeigen. Zwischen den verschiedenen Zellsubstanztröpfchen wird der Randreifen völlig nackt sichtbar.

Eine Auflösung eines schmalen Flüssigkeitszylinders in Tröpfchen beobachtet man z. B. gleichfalls, wenn man einen Seidenfaden in Öl taucht und wieder heraushebt.

Fig. 1—8 zeigen die aufeinander folgenden Veränderungen, welche eine und dieselbe Blutzelle im Anschluss an die Durchlochung erfährt. Der hier dargestellte Fall weist allerdings eine Besonderheit auf insofern, als einige Zeit nach dem Auftreten des ersten Loches noch ein zweites hinzukam.

Als ich die in Fig. 1 gezeichnete besonders grosse Blutscheibe zuerst auffand (an einem Nachmittag um 5 Uhr 25 Minuten), war das rundliche Loch unten rechts offenbar erst vor wenigen Augenblicken entstanden. Es vergrösserte sich alsdann unter meinen Augen (Fig. 2 und 3), wobei es etwas wechselnde Formen annahm. Auf dem Stadium der Fig. 3 (um 5 Uhr 30 Minuten) wurde das erwähnte zweite Loch sichtbar, welches anfangs klein und rund war. Vier Minuten später (um 5 Uhr 34 Minuten) zeigte es noch ungefähr die gleichen Dimensionen, hatte sich aber etwas in die Länge gezogen (Fig. 4). Nach weiteren drei (Fig. 5) und sieben (Fig. 6) Minuten (um 5 Uhr 37 Minuten und um 5 Uhr 41 Minuten) waren beide Löcher, das kleine und das grosse, stark gewachsen. An dem Zellsubstanzzyylinder, welcher in Begrenzung des grösseren Loches dem Randreifen ansass, markierten sich in Fig. 5 zwei spindelförmige Anschwellungen, welche sich in Fig. 6 stärker zusammengezogen hatten. 25 Minuten nach Beginn der Beobachtung (um 5 Uhr 50 Minuten) hatte das grosse Loch sich besonders in der Richtung nach links oben ausgedehnt (Fig. 7); das kleine Loch hatte sich stärker in die Länge gezogen, aber nicht wesentlich vergrössert. Zu den beiden kleineren Zellsubstanzportionen, welche in Fig. 6 dem Randreifen in Begrenzung des grösseren Loches ansitzen, war eine neue von länglicher Form (links unten) hinzugetreten; die beiden anderen hatten sich stärker abgerundet; diejenige am unteren Pol war völlig kugelig geworden. Um 6 Uhr 25 Minuten, also eine Stunde nach Beginn der Beobachtung, war das Bild (Fig. 8) wenig gegenüber demjenigen der Fig. 7 verändert. So blieb es bis um 8 Uhr 45 Minuten, wo die Beobachtung abgebrochen werden musste.

In den übrigen Figuren derselben Tafel habe ich eine Anzahl Blutzellen gezeichnet, bei welchen die Formänderungen, welche im Gefolge der Durchlochung auftreten, bereits zu einem mehr oder weniger vollständigen Abschluss gekommen waren. Bei dem an der Hand von Fig. 1—8 geschilderten Verlauf war die Hauptmasse der Zellsubstanz bei Beendigung der Beobachtung (Fig. 8) wohl infolge des Vorhandenseins zweier Löcher in Form einer allerdings stark verdickten Lamelle zwischen entgegengesetzten Seiten des Reifens ausgespannt geblieben. Bei dem Auftreten eines einzigen Loches (oder wenn zwei Löcher zu einem einzigen zusammenfliessen) bildet sich in der Regel, wie

ich es vorher beschrieben habe, neben mehreren kleineren ein grösserer Protoplasmatropfen, welcher den Kern einschliesst: Fig. 9, 10, 20; in letzterem Fall (Fig. 20) sind kleinere Tropfen in grosser Zahl vorhanden.

Zuweilen findet man die Zellsubstanz in mehrere annähernd gleichgrosse Kugeln zersprengt: Fig. 21 (ähnlich auch in Fig. 22).

Die Tropfen bleiben zunächst am Randreifen sitzen. Später können sie sich, die kleineren gewöhnlich zuerst, von ihm ablösen. Auf diese Weise kann der Randreifen schliesslich völlig isoliert werden.

Bei den Fig. 11—14 ist auch die grosse Protoplasmakugel abgelöst. In Fig. 11 berührt sie an gegenüberliegenden Seiten den Innenkontur des Randreifens; in Fig. 13 überdeckt sie ihn; in Fig. 12 liegt sie frei in seinem Lumen. In letzterer Figur sieht man neben der grossen Kugel noch eine Anzahl kleinerer Tröpfchen, welche teils frei schwimmen, teils am Randreifen ansitzen. Bei Fig. 13 erscheint es ausgeschlossen, dass die einzige vorhandene Protoplasmakugel die Gesamtmasse der Zellsubstanz repräsentiert; hier müssen bereits Zellsubstanztröpfchen vom Randreifen frei geworden und weggetrieben sein. Das gleiche ist mit der Hauptmasse der Zellsubstanz bei Fig. 14 geschehen, bei welcher nur noch an zwei Stellen dem Randreifen kleinere, spindelförmige Protoplasamassen ansitzen, welche keine Neigung zeigten sich abzukugeln.

Bei Fig. 15 und 16 beobachtet man an dem isolierten Teil des Randreifens Schleifenbildungen, welche wohl auf eine Drilling desselben (siehe unten S. 520) zurückzuführen sind.

Fig. 17—19 stellen Blutscheiben dar, bei denen unter der Wirkung der 3proz. Kochsalzlösung Löcher in der Mehrzahl entstanden sind. In Fig. 17 sind zwei (ebenso wie bei Fig. 8), in Fig. 18 drei Löcher aufgetreten. In Fig. 19 hat sich die Zellsubstanz durch Lochbildung an nicht weniger als sieben Stellen von dem Randreifen getrennt.

Fig. 23 und 24 zeigen zwei nahezu isolierte Randreifen, welche zerbrochen sind. In Fig. 23 sind die durchbrochenen Enden zwar etwas auseinander gewichen, im übrigen aber hat der Reifen die ovale Form bewahrt. In Fig. 24 dagegen hat eine Streckung desselben, möglicherweise rein passiv (infolge von Strömungen im Präparat), stattgefunden.

Die lochförmige Durchbrechung der Blutscheiben habe ich, wie gesagt, durch eine 3proz. Lösung von Küchensalz hervorgerufen können. Das von mir benutzte Salz stammt aus den Kaliverken Benthe, Aktiengesellschaft, Hannover, und hat nach einer mir zugestellten Analyse folgende Zusammensetzung:

Wasser . . . . .	0,59 Proz.
Calciumsulfat . . . . .	1,05 „
Magnesiumsulfat . . . . .	0,11 „
Natriumsulfat . . . . .	0,40 „
Natriumchlorid . . . . .	97,82 „
Unlösliches . . . . .	0,03 „

Wenn ich dagegen eine 3proz. Lösung von reinem Chlornatrium anwandte, kamen Bilder wie die beschriebenen nur ausserordentlich spärlich oder überhaupt nicht zustande; an vielen Blutkörperchen trat Entfärbung ein. Mit Lösungen anderer Salze, welche mit einer 3proz. Lösung von Kochsalz isotonisch sind, z. B. von Kaliumnitrat, Magnesiumsulfat u. a., habe ich überhaupt keine Erfolge erzielt; vereinzelt durch hypertonische (26proz.) Rohrzuckerlösung; Fig. 15 und 20 sind mit Hilfe der letzteren gewonnen.

Bei den Blutkörperchen des Frosches gelang es mir auch nicht durch Küchensalz, Lochbildung zu bewirken; es ist möglich, dass sie hier durch die Anwesenheit des unten zu beschreibenden Fadenwerks in der Zellsubstanz verhindert wird.

Die eben beschriebenen Beobachtungen hat Weidenreich (1905, 1 S. 289 ff.) im III. Teil seiner „Studien über das Blut“, in welchem er sich mit dem Bau der Amphibienerythrocyten beschäftigt, einer gänzlich verfehlten Kritik unterworfen. Ich würde es bei der kurzen Antwort, die ich darauf bereits 1906, 1 S. 444, gegeben habe, bewenden lassen, wenn ich nicht fände, dass M. Heidenhain (1911, S. 1060) schreibt, ich sei „der Meinung“, dass es mir gelungen sei, durch Einwirkung einer 3proz. Kochsalzlösung den Reifen von der übrigen Substanz des Körperchens zu isolieren, und auf Weidenreich verweist. Ich entnehme aus dieser Äusserung, dass die Richtigkeit meiner früheren Angaben auf Grund des Weidenreichschen Angriffs



auch von anderer Seite in Zweifel gezogen werden konnte, und möchte daher auf die Weidenreichsche Darstellung zurückkommen.

In dem Referat, welches Weidenreich von meiner Schilderung gibt, lässt er mich behaupten, dass am Schluss des Vorgangs „die Zellsubstanz mit dem Kern zur Kugel aufgequollen an einer Stelle dem Randreifen ansitzt“. Weidenreich zeigt dadurch, dass er den physikalischen Kräften, welche nach meiner Auffassung die Abkuglung der Zellsubstanz nach dem Eintritt der Durchlochung bewirken, kein Verständnis entgegenbringt.

Weidenreich fand nun bei Anwendung der von mir angegebenen Methode neben eigentümlichen Formänderungen, die an die von Preyer beobachteten erinnern, bald häufiger, bald seltener solche Bilder, wie ich sie geschildert habe. Während aber nach meiner Ansicht die farblosen Stellen Löcher seien, das Blutkörperchen also richtig durchbohrt wäre, handelt es sich nach Weidenreich „keineswegs um Löcher, sondern nur um hämoglobinfreie Stellen, die dadurch zustande kommen, dass infolge der wasserentziehenden Wirkung der 3 proz. Kochsalzlösung der Inhalt eingedickt und geringer wird; die Membran nähert sich infolgedessen und kommt an einzelnen Stellen in grösserer oder geringerer Ansdehnung zur Berührung und Verklebung, während der Inhalt nach den übrigen Partien der Scheibe sich zusammendrängt; offenbar übt dabei die Membran noch einen Druck auf den Inhalt aus, da der Kern häufig exzentrisch liegt. Die „Löcher“ sind demnach nichts anderes als hämoglobinfreie Stellen, wo die farblose durchsichtige Membran in doppelter Lage fest aufeinander ruht“.

„Der Beweis für diese meine Behauptung“, sagt Weidenreich, „lässt sich auf mehrfache Weise erbringen. Zunächst versuchte ich, ob es nicht gelingt, die Membranblätter wieder zum Abheben zu veranlassen; der Versuch gelang in der Tat. Setzt man nämlich eine sehr dünne Kochsalzlösung (0,6%) zu, so beobachtet man, wie die Blutscheibe wieder Wasser einsaugt, sie strebt der Kugelform zu und in dem Maße dringt von der Stelle, an der sich hauptsächlich der gefärbte Inhalt angesammelt hatte, das Hämoglobin vor und füllt den leeren Raum wieder aus. Es resultiert eine Kugel, die rasch sich entfärbt und dann dasselbe Bild darbietet, wie es auch sonst die Schatten der Salamanderblutkörperchen geben. Wäre die Blutscheibe wirklich durchlöchert, so wäre dieser Vorgang undenkbar. Aber ich bin in der Lage, noch einen zweiten Beweis gegen die Lochnatur dieser hämoglobinfreien Stellen zu bringen. Ich sagte mir, handelt es sich



wirklich um aufeinanderliegende Membranpartien, dann muss es vielleicht gelingen, Einschlüsse oder Auflagerungen in und auf diesen Stellen zu finden. Auch das ist mir nach einigem Suchen geglückt, ich habe mehrfach Scheiben gesehen, wie ich sie in Fig. 23 wiedergebe, wo also in der Mitte des „Loches“ ein nicht näher zu bestimmendes Gebilde lag; nun muss man sich selbstverständlich darüber vergewissern, dass derartige Flecken nicht etwa auf oder über der Scheibe liegen und die Lage in dem „Loche“ nur eine scheinbare ist. Um auch da sicher zu gehen, genügt es, die Scheibe zu bewegen und sie zum Überschlagen zu bringen, was durch Klopfen auf das Deckglas bei nicht zu wenig Flüssigkeit leicht gelingt. Es muss also an der scheinbar leeren Stelle etwas ausgespannt sein, wo diese Körper oder Flecken sitzen, und das ist eben die Membran. Einen dritten Beweis lieferte mir mein Versuch, derartige Scheiben zu färben; zwar gelang es mir nicht, wie ich wollte, die „Löcher“ zu tingieren, und zwar deswegen, weil geringer Farbzusatz überhaupt die Körperchen ungefärbt liess, reichlicher dagegen die Scheiben zum Quellen brachte und in Kugelform überführte, genau wie es bei Wasserzusatz der Fall ist. Aber es gelang dafür auf andere Weise die Lochnatur auszuschliessen, ich erhielt nämlich einen körnigen Farbstoffniederschlag bei geringem Farbzusatz und versuchte nun eine Strömung in dem Präparate auszulösen. Sind die Blutscheiben wirklich durchlocht, so müssen, wenn die Scheibe auf der Kante steht und mit ihrer Fläche der Strömung entgegengerichtet ist, die Farbstoffpartikelchen natürlich dieses Loch passieren; ist dagegen eine Membran vorhanden, so müssen sie an der fraglichen Stelle abgleiten und nach dem Rande der Scheibe fließen. Ich habe nun mehrfach feststellen können, dass die letztere Annahme die zutreffende ist; niemals gingen die Farbstoffpartikelchen durch die Scheibe hindurch.

Weidenreich glaubt „somit dargetan zu haben, dass die von Meves beschriebenen Bilder in ganz anderem Sinne zu deuten sind“.

Man könnte nun vermuten, dass Weidenreich entgegen seiner eigenen Annahme die von mir beschriebenen Bilder tatsächlich überhaupt nicht zu Gesicht bekommen hat. Einzelne seiner Figuren (z. B. das Blutkörperchen in der Textfigur 2 oben links auf S. 291) lassen jedoch keinen Zweifel, dass dies der Fall ist.

Es bleibt mir demnach nichts anderes übrig, als zu konstatieren, dass Weidenreich etwas sieht, wo nichts existiert. Die angeblichen Beweise Weidenreichs, welche das Vorhandensein einer Membran im Bereich der „farblosen Stellen“ (Weidenreich) dartun sollen, beruhen ebenso auf Täuschung wie zahlreiche andere Behauptungen dieses Autors, die in derselben Abhandlung zu lesen sind. Es ist nicht richtig, dass es

gelingt, an den „farblosen Stellen“ Membranblätter zum Abheben zu bringen. Es ist ferner nicht richtig, dass man Einschlüsse oder Auflagerungen in und auf diesen Stellen finden kann. Dagegen kann man unter Umständen wahrnehmen, dass Zellsubstanzkügelchen, welche sich abgelöst haben, durch ein Loch oder durch das Lumen des Randreifens hindurchtreiben (Fig. 12). Es ist nicht der leiseste Zweifel möglich, dass es sich bei den in Rede stehenden „farblosen Stellen“ um wirkliche Löcher handelt. Auch ist der ganze weitere Verlauf der Erscheinungen derart, dass die Anwesenheit einer Membran an diesen Stellen völlig ausgeschlossen ist.

## 2. Darstellung des Randreifens durch Färbung. Sichtbarmachung seiner fibrillären Struktur.

Eine zweite von mir angegebene Methode, um den Randreifen an den frischen Blutkörperchen darzustellen, besteht in dem Zusatz einer  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  proz. wässrigen Lösung von Gentianaviolett. An Stelle von Gentianaviolett kann man auch Methylviolett, Kristallviolett oder Dahlia verwenden. Mit Hilfe dieser Methode lässt sich auch ein erstes von mir entdecktes Strukturverhältnis des Randreifens, sein fibrillärer Bau, mit Leichtigkeit demonstrieren.

Ich verfähre in der Weise, dass ich ein Tröpfchen Salamanderblut und in einiger Entfernung davon ein Tröpfchen Gentianaviolettlösung auf einen Objektträger setze und beide Tröpfchen zusammen mit einem grossen Deckglas eindecke, welches ich mit geschmolzenem Paraffin umziehe.

An der Berührungsgrenze beider Flüssigkeiten entsteht ein Farbstoffniederschlag; es bleibt jedoch genügend Farbe in Lösung, um die Reaktion zu bewirken. Den Verlauf der Reaktion kann man am besten in einiger Entfernung von der Berührungsgrenze verfolgen.

Man sieht zuerst, dass im Zelleib neben dem Kern ein Kügelchen oder eine Gruppe von solchen hervortritt, welche sich intensiv rot färben („chromatoide Kügelchen“ nach meinem Vorschlag, 1905, S. 540; vgl. unten S. 501).

Sodann (Fig. 25) nehmen die Chromatinmassen des Kerns eine bläuliche, der Kernsaft eine rötliche Färbung an; im Kernsaft treten kleine, stark rote Körnchen hervor, welche immer zahlreicher werden. Von dem Randreifen ist zunächst noch

nichts wahrzunehmen. Er wird erst auf einem folgenden Stadium (Fig. 26) als ein leicht rotviolett tingierter Saum kenntlich. Die rote Färbung des bezw. der chromatoiden Kügelchen ist nunmehr in eine rotviolette übergegangen. Das Chromatin des Kerns zeigt Blauviolett färbung; es scheint gequollen zu sein und den Kernsaft bis auf die rot gefärbten Körnchen aufgesogen zu haben, welche untereinander zu einer einheitlichen, nunmehr rotvioletten Masse verschmolzen sind.

Auf einem folgenden Stadium (Fig. 27) ist auch die Färbung des Randeifens eine intensivere geworden; man erkennt an ihm eine parallele Streifung, welche noch deutlicher wird, nachdem der Zelleib sein Hämoglobin verloren hat (Fig. 28). Der Randeifen zeigt sich jetzt als aus einer grossen Anzahl parallel verlaufender feinsten Fäden oder, was ebensowohl möglich ist, aus einem einzigen ununterbrochenen Faden zusammengesetzt, welcher im Rande der Blutscheibe zu einer Docke aufgewickelt ist. In den Polgegenden halten die Fäden häufig einen etwas grösseren Abstand ein; die Docke, wenn es sich um eine solche handelt, ist hier aufgelockert. Vielfach sieht man Einzelfäden, welche abgesprengt und ins Innere der Blutzellen verlagert sind.

Statt ganz frisch abgelassenen Blutes habe ich für die Färbung mit Gentianaviolett mitunter auch solches benutzt, welches ich vorher zu Isolationsversuchen des Randeifens mit 3proz. Kochsalzlösung gemischt hatte. Bezüglich des Randeifens ist das Resultat dasselbe: Fig. 29 und 30.

Nicht selten beobachtet man bei den mit Gentianaviolett-lösung behandelten Blutzellen an einem oder auch (Fig. 31) an beiden Polen des Randeifens Schleifenbildungen, welche wahrscheinlich durch eine Torsion desselben (siehe unten S. 520) bedingt sind.

Fig. 32 zeigt eine zuerst in 3proz. Kochsalzlösung suspendiert gewesene Blutzelle, welche infolge Zusatzes der wässerigen Farblösung zur Kugel aufgequollen ist; dabei musste der Randeifen, wie geschehen, deformiert werden, weil der Durchmesser der entstehenden Kugel kleiner ist als der Längsdurchmesser der Blutscheibe.

Schon vordem ich die Wirkung des Gentianavioletts auf die frischen Blutkörperchen kennen gelernt hatte, war es mir gelungen, wie ich oben bereits mitgeteilt habe, den Randeifen

am fixierten Objekt darzustellen; und zwar hatte ich ihn an Schnitten durch die Niere von Salamanderlarven, welche mit Flemmingschem oder Hermannschem Gemisch fixiert waren, mittels der Flemmingschen Dreifachbehandlung (Safranin-Gentiana-Orange) gefärbt erhalten. In diesen Schnitten fanden sich die Blutzellen der Fig. 33 und 34, während die in Fig. 35 gezeichnete Zelle aus einem in gleicher Weise behandelten Flächenpräparat von Lungenwand, ebenfalls von der Salamanderlarve, stammt. In Fig. 33 erscheint der Randreifen kompakt, in Fig. 34 und 35 dagegen ist seine fibrilläre Zusammensetzung deutlich erkennbar. In Fig. 35 hat sich die Zelloberfläche vom Randreifen abgehoben; dieser ist dadurch ins Innere des Zellkörpers verlagert.

Schliesslich habe ich in Fig. 36 und 37 noch zwei Blutzellen von *Rana esculenta* abgebildet, in welchen der Randreifen durch Gentianaviolett zur Darstellung gebracht ist. Fig. 36 ist eine rote Blutzelle, welche vor der Behandlung mit Gentianaviolett eine Zeitlang in 3 proz. Kochsalzlösung suspendiert gehalten wurde. Die Zelle der Fig. 37, auf welche die wässrige Gentianaviolettlösung direkt eingewirkt hat, ist zunächst aufgequollen, was eine Deformierung des Randreifens zur Folge hatte, und hinterher geplatzt, wobei der Kern mit etwas Zellsubstanz ausgestossen wurde.

Weidenreich hat die Fibrillen des Randreifens anfänglich (1904 und 1905, 1) für Falten einer Oberflächenmembran erklärt, die durch einen Schrumpfungsvorgang entstanden sein sollten, welcher durch den Zusatz der wässrigen Gentianalösung verursacht würde. Dabei konstatiert Weidenreich selbst (1905, 1, S. 275), dass „der Randreifen“ nicht bloss an den zunächst vom Reagens betroffenen Zellen, sondern auch „an der Grenze des vordringenden Reagens“ „am anscheinend intakten Blutkörperchen auftritt“, welches sein Hämoglobin noch nicht abgegeben hat. An diesem kann aber doch ganz gewiss von „Schrumpfung“ keine Rede sein. Es bleibt ferner völlig unverständlich, warum die Falten ausschliesslich am Rande der Scheiben entstehen sollten. Von diesem allen abgesehen kann auf Grund des mikroskopischen Bildes — selbst wenn man sich auf Gentianaviolettpräparate von frischem Blut beschränkt — an

der Fibrillennatur der „Linienzeichnung“ nicht der geringste Zweifel obwalten. Es ist völlig ausgeschlossen, dass Membranfalten sich in Form so feiner und scharf gefärbter Linien wie z. B. in Fig. 28 präsentieren könnten. Mit Hilfe einer guten Immersion kann man sich ferner (nicht bloss in Kanten-, sondern auch in Flächenansichten der Blutkörperchen) mit Leichtigkeit davon überzeugen, dass der Reifen nicht „nur eine Oberflächenbildung“ ist, sondern dass ein Teil der Fibrillen deutlich im Innern des Blutscheibenrandes gelegen ist. Schliesslich sind Bilder von deformierten Randreifen, wie ich sie in den Gentianaviolettpräparaten häufig finde (Fig. 31 und 32), mit der Weidenreichschen Annahme absolut unvereinbar.

Weidenreich hat sich denn auch veranlasst gesehen, seine Auffassung später (1905, 3 und 4) selbst zu berichtigen,<sup>1)</sup> nachdem ihm auf der Genfer Anatomenversammlung (August 1905) Präparate von drei Seiten zugleich, ausser von mir auch von Bryce und Joseph, vorgelegt waren.

Die beiden letzteren Autoren haben meine Darstellung völlig bestätigt. Bryce (1904) findet an Schnitten durch Lepidosirenlarven, dass das Aussehen des Randreifens in Flächenansichten der roten Blutkörperchen „distinctly fibrillar“ ist und dass die Fibrillen an Querschnitten<sup>2)</sup> als feine gefärbte Punkte erscheinen. Joseph (1905) teilt mit, dass die faserige Natur des Randreifens an Schnitten durch die roten Blutkörperchen von *Proteus* „in ausgezeichneter Weise ersichtlich“ ist. „Gleichzeitig sind auf der Fläche der Erythrocyten keinerlei Linien zu sehen, welche etwa mit den Membranfalten Weidenreichs identisch sein könnten.“

### 3. Der Körnerbelag des Randreifens.

Eine weitere Struktureigentümlichkeit des Randreifens lässt sich auf folgende Weise sichtbar machen. Man setzt auf einen Objektträger nebeneinander einen Tropfen Blut des Salamanders und einen Tropfen einer 0,9proz. Chlornatriumlösung, welche auf 100 ccm 3–4 Tropfen Salpetersäure von 1,4 spezifischem

<sup>1)</sup> Weidenreich (1905, 4 S. 401) leitet diese Berichtigung mit den Worten ein, er habe seine Auffassung „in etwas zu modifizieren“ (!).

<sup>2)</sup> Solche Querschnitte lagen mir an meinen Schnitten durch die Niere der Salamanderlarve, aus denen die Blutkörperchen der Fig. 33 und 34 stammen, gleichfalls vor.



Gewicht enthält, deckt beide Tropfen zusammen ein und umzieht das Deckglas mit einem Rand von geschmolzenem Paraffin.

Die Blutkörperchen, welche am Berührungsrand von Blut und Reagens liegen, quellen alsdann auf und verlieren ihr Hämoglobin. Der Randreifen tritt deutlich hervor. In Kantenansichten nimmt man wahr, dass die beiden Oberflächen der Blutzelle sich beiderseits stark vorgebuchtet haben. Der Randreifen erscheint wie ein Schnürring, welcher um die Blutzelle herumgelegt ist; man hat den Eindruck (Weidenreich, 1905, 1, S. 276), als ob das Blutkörperchen „aus zwei Hälften zusammengefügt wäre, die an den Vereinigungsstellen verdickt vorspringen, wie etwa die Schalen einer Nuss“ (Walnuss).

Diese Bilder kommen offenbar dadurch zustande, dass die Niederschlagsmembran, welche sich bei der Berührung mit der Säure bildet, am Rande der Blutkörperchen mit der nach aussen gekehrten Oberfläche des Reifens verklebt und hier auch dann noch fixiert bleibt, wenn die Blutzelle aufquillt.

Untersucht man nun den Randreifen mit Hilfe einer Immersion, so lässt er von der oben beschriebenen Zusammensetzung aus Fibrillen nichts wahrnehmen, sondern zeigt, besonders in Kantenansichten (Fig. 38), ein körniges Aussehen. Welches Strukturverhältnis diesem körnigen Aussehen zugrunde liegt, habe ich 1904, 2 nicht sofort erkannt, sondern erst später (1905, 2), als ich die roten Blutkörperchen von Amphibien nach dem Vorgang von Lavdowsky mit gefärbter Jodsäure behandelte.

Lavdowsky hatte 1893 mitgeteilt, dass Jodsäure in Verbindung mit einigen Farbstoffen, besonders Neuviktoriagrün oder Methylviolett 6 B, in eigenartiger Weise auf die roten Blutkörperchen einwirkt. Seine Behandlungsmethode bestand in folgendem. Er setzte auf den Objektträger einen grossen Tropfen einer 2--4 proz. Jodsäure, vermischte ihn mit einem kleinen Tropfen von Neuviktoriagrün oder Methylviolett 6 B, brachte in die Mischung einen Blutstropfen, verrührte ihn damit und deckte ein. Wendet man diese Methode auf das Blut des Frosches (*Rana temporaria*) an, so beobachtet man nach Lavdowsky im ersten Augenblicke ein starkes und rapides Aufquellen der roten Blutkörperchen, und zwar quellen sie so regelmässig auf, dass die relativen Verhältnisse der verschiedenen Durchmesser ganz unverändert bleiben. Sie sind zunächst in ihrer Totalität grün



bezw. lila gefärbt. Sehr bald, namentlich im Verlaufe der ersten Minute, entfärben sie sich, „mit Ausnahme der Kerne und der sogenannten Membran, wo sich die Farbe vornehmlich lokalisiert“.

„Die Membranschicht erscheint gleich Ringen und Reifen um die einzelnen Körperchen; sie ist anfänglich unversehrt, ganz kompakt. Aber schon nach der ersten Minute der Jodsäurewirkung bemerkt man unter Aufquellen der Körperchen folgende interessante Erscheinung. . . .“ Die Membranschicht wird durch auftretende Lücken in „stäbchenförmige Stückchen“ geteilt. Die Lücken dehnen sich um so mehr aus, je mehr die Blutkörperchen selbst aufschwellen. Endlich platzen sämtliche Blutkörperchen. Die Stäbchen zeigen jedoch keine Neigung abzufallen oder sich abzutrennen, sie verbleiben vielmehr an ihrer Stelle.

Bei einer Nachprüfung mit der von Lavdowsky angegebenen Methode an den roten Blutkörperchen des Frosches überzeugte ich mich nun leicht, dass es sich bei der Membran, welche Lavdowsky hier gesehen haben will, nicht um eine solche handelt, sondern um ein Band, welches um den Rand der Blutkörperchen herumgelegt ist. Der erste Gedanke, der sich mir aufdrängte, war der, dass dieses Band mit dem Randeifen der roten Blutkörperchen identisch sei. Ich erkannte aber sehr bald, besonders als ich die Blutkörperchen des Salamanders zur Untersuchung heranzog, dass der eigentliche Randeifen noch innen von diesem Bande gelegen ist, bezw. dass das Band die äussere konvexe Seite des Randeifens bedeckt. Das Band stellt einen platten, ca.  $1\frac{1}{2}$ — $2\mu$  breiten Streifen dar. Man sieht es von der Fläche, wenn die Blutscheibe auf der Kante steht, und konstatiert dann, dass es sich aus zahlreichen, sehr kleinen Körnchen zusammensetzt (Fig. 45); die Körnchen sind es, welche sich intensiv grün oder violett färben. In Flächenansichten der Blutkörperchen erscheint das Band als Linie oder (Fig. 44) als Körnerreihe. Wenn infolge der Jodsäurewirkung eine starke Erweiterung der Blutscheibe eintritt, wird es durch quere Lücken, welche in kurzen Abständen voneinander auftreten, in zahlreiche Stückchen zerlegt. Bei den Blutkörperchen, welche in Fig. 44, 45 wiedergegeben sind, hatte ich eine stärkere Erweiterung dadurch verhindert, dass ich zu der Jodsäure Chlornatrium zugesetzt hatte.

Das gleiche Körnerband kann man durch die gleiche Methode an den roten Blutkörperchen des Salamanders dargestellt erhalten (Fig. 46, 47).

Auf sein Vorhandensein ist auch das körnige Aussehen des Randreifens bei der Behandlung mit verdünnter Salpetersäure (siehe oben) zurückzuführen. Der Körnerbelag findet sich nämlich auf der ganzen nach aussen gekehrten Oberfläche des Randreifens, welcher ausserdem nur noch von einer Zellschicht von minimaler Dicke überzogen ist. Unter der Einwirkung der Jodsäure quillt der Randreifen auf; dadurch wird der scharfe Rand der Blutscheibe abgeplattet und der Körnerbelag in Form eines Bandes in einer Ebene ausgebreitet.

#### 4. Die Quermembranen des Randreifens.

Deckt man einen Tropfen Salamanderblut zusammen mit einem Tropfen einer 0,9—1proz. Kochsalzlösung ein, welcher man auf 100 ccm 30 Tropfen Salpetersäure von 1,4 spez. Gewicht zugefügt hat, so erscheint nach einiger Zeit der Randreifen in denjenigen Zellen, welche am Berührungsrand zwischen Blut und Reagens liegen, durch Quellung<sup>1)</sup> auf das 2—3—4 fache seines Dickendurchmessers verbreitert (Fig. 39—43). Die starken Grade der Quellung (Fig. 41—43) gehen mit einer nicht unerheblichen Verkürzung des Randreifens einher. Die zweilappige Form des Blutkörperchens, welche schon bei Einwirkung schwächerer Salpetersäure hervortrat (siehe oben), wird dadurch noch viel ausgesprochener; sie macht sich auch in Flächenansichten (vgl. besonders Fig. 42<sup>2)</sup>) deutlich bemerkbar. Der Randreifen weist nunmehr eine etwas verwaschene Längsstreifung und ausserdem ca. 30—40 sehr deutliche Querlinien auf, welche sich mit dem Blutfarbstoff ziemlich intensiv tingiert haben. Der Abstand der Querlinien voneinander ist etwas verschieden, ihre Richtung häufig unregelmässig. Vielfach sieht man die Querlinien in nebeneinander liegende Körnchen aufgelöst. Am deutlichsten ist dies, wenn der Randreifen stark gequollen ist; die Körnchen erscheinen alsdann als Verdickungen der Fibrillen, welche den Randreifen bilden.

Durch Heben und Senken der Schraube kann man feststellen, dass die Querlinien der Ausdruck von Membranen sind,

<sup>1)</sup> Es kann sich entweder um eine Quellung der Fibrillen oder einer sie verbindenden Kittsubstanz oder um beides handeln.

<sup>2)</sup> Die in Fig. 42 den Randreifen umgebende Zone entspricht der unteren Hälfte des durch den Randreifen eingeschnürten Blutkörperchens, welche beim Senken des Tubus den Randreifen überragt.

welche den Randreifen durchsetzen; unvollständig ausgebildete Quermembranen sind häufig.

Die Darstellung der Quermembranen durch Salpetersäure-Kochsalz scheint übrigens noch leichter bei Anwesenheit von etwas Sublimat zu gelingen. Ich habe später mit besonders gutem Erfolg eine Flüssigkeit von folgender Zusammensetzung angewendet: Salpetersäure von 1,4 spez. Gewicht 24—30 Tropfen, Chlornatrium 1,8—2 proz. 50 ccm, Sublimat 1 proz. 50 ccm.

In ähnlicher Weise wie Salpetersäure von der angegebenen Konzentration wirkt eine 2—3 proz. Jodsäure, zu welcher man gleichfalls, um eine stärkere Erweiterung der Blutscheiben zu verhindern, 1 Proz. Chlornatrium hinzufügen kann. Mischt man die Jodsäure-Kochsalzlösung mit etwas Neuviktoriagrün oder Methylviolett, so kann man die Quermembranen gefärbt erhalten (Fig. 46, 49).<sup>1)</sup>

Gelegentlich habe ich noch eine dritte Methode aufgefunden, welche zur Darstellung der Quermembranen geeignet ist und welche vor den beiden ersten den Vorzug hat, dass sie Dauerpräparate liefert.

Um die Vorgänge zu studieren, welche bei der Gerinnung des Salamanderblutes auftreten, hatte ich (1906, 2) Blut in dünner Schicht auf dem Objektträger ausgebreitet, in einer feuchten Kammer verschieden lange Zeit (einige Minuten bis zu einer halben Stunde) sich selbst überlassen und dann mit schwachem Flemmingschen Gemisch,<sup>2)</sup> dem ich 1 Proz. Kochsalz zugesetzt hatte, fixiert. Nach Auswaschen der Präparate in fließendem Wasser hatte ich sie teils einer Doppelfärbung mit Safranin und Delafield'schem Hämatoxylin, teils der Flemmingschen Dreifachbehandlung (Safranin-Gentiana-Orange) unterworfen. Bei der ersteren Färbung verfuhr ich in der Weise, dass

<sup>1)</sup> Bei den Präparaten, nach welchen Fig. 46 und 47 gezeichnet sind, hatte ich den Kochsalzzusatz zur Jodsäure weggelassen und infolgedessen eine starke Erweiterung der Blutscheiben im Längs- und Breiten-durchmesser erhalten. Statt Neuviktoriagrün oder Methylviolett kann man auch Dahlia anwenden, wie es bei derjenigen Blutzelle geschehen war, nach welcher die Fig. 3 auf S. 102 vom Band 26 des Anatomischen Anzeigers gezeichnet ist. Bei Benutzung von Dahlia darf der Jodsäure kein Kochsalz zugesetzt werden, weil dieses mit Dahlia einen Niederschlag gibt.

<sup>2)</sup> 1 proz. Chromsäure 25 ccm, 1 proz. Osmiumsäure 10 ccm, 1 proz. Essigsäure 10 ccm, dest. Wasser 55 ccm.

ich zunächst eine 1proz. wässrige Safraninlösung ca. 24 Stunden einwirken liess, dann mit neutralem Alkohol extrahierte und schliesslich ca. 6–12 Stunden mit stark verdünntem Delafield'schen Hämatoxylin nachfärbte. Die Flemmingsche Dreifachbehandlung habe ich im wesentlichen nach der von Flemming gegebenen Vorschrift<sup>1)</sup> ausgeführt; jedoch habe ich vor dem Einschluss in Kanadabalsam stets noch erst ca. eine halbe Stunde mit Nelkenöl „differenziert“.

Wenn man nun Präparate, welche in der beschriebenen Weise hergerichtet sind, unter das Mikroskop bringt, konstatiert man, dass nur ein Teil der roten Blutkörperchen ihre Gestalt unverändert bewahrt haben. Andere sind in verschiedenen Zuständen der Deformation (siehe unten S. 506) fixiert; noch andere, die (bei längerem Aufenthalt des Blutes in der feuchten Kammer) wieder zur elliptischen Form zurückgekehrt sind, zeigen am Rande hell aussehende verdünnte Stellen, besonders in der Nähe des einen Poles.

Der Randleifen ist ausser an diesen Stellen in den elliptischen Blutkörperchen nirgends wahrnehmbar; er wird offenbar durch das gefärbte Hämoglobin verdeckt. Dagegen treten die Quermembranen nach beiden Färbungen am ganzen Rand der sämtlichen Blutscheiben deutlich hervor. Nach der Doppelfärbung mit Safranin und Delafield'schem Hämatoxylin zeigen sie ein dunkles Aussehen (Textfig. I). Bei Anwendung der Dreifachbehandlung dagegen mit nachheriger Differenzierung in Nelkenöl sieht man sie gleichsam im Negativbild; sie haben sämtlichen Farbstoff abgegeben und erscheinen nunmehr hell auf stark blau-rottem Grunde; die Fibrillen des Randleifens sind an Stelle der Quermembranen ebenfalls entfärbt und nicht sichtbar (Textfig. II<sup>2)</sup>).

Beim ersten Anblick der hellen Querlinien in Fig. II könnte man glauben, dass es sich um radiale Sprünge (Risse) der Blutscheibe handelt. Dass davon nicht die Rede sein kann, erkennt man bei etwas genauerer Betrachtung schon daran, dass ein Teil der Querlinien (in Fig. II besonders oben) kurz vor dem Rand aufhören.

<sup>1)</sup> Vgl. Encyklopädie der mikroskopischen Technik, Berlin 1910.

<sup>2)</sup> Bei den roten Blutkörperchen, welche ich 1906, 2 auf Taf. 24 und 25 abgebildet habe, waren die Quermembranen des Randleifens ebenfalls sichtbar, sind aber nicht mitgezeichnet.

Was die Natur der Quermembranen anlangt, so habe ich schon früher die Vermutung ausgesprochen, dass sie sich aus „Plastochondrien“ („Mitochondrien“) zusammensetzen. Sie scheinen nämlich aus derselben Substanz zu bestehen wie die unten zu besprechenden, im Innern der Zellsubstanz gelegenen Fäden, welche ich mit Bestimmtheit als „Plastokonten“ in Anspruch nehmen möchte (siehe unten S. 494).



Fig. I.

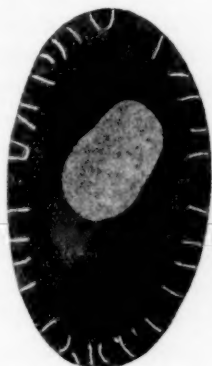


Fig. II.

Die Bedeutung der Quermembranen sehe ich darin, dass sie dazu dienen, nach Art von Queranastomosen die Fibrillen des Randleifens zu vereinigen und zusammenzuhalten. Ihre Aufgabe ist demnach dieselbe, wie sie den Krauseschen Membranen der quergestreiften Muskelfaser nach Ranvier (1875), M. Heidenhain (1899) u. a. mit Rücksicht auf die Muskelfibrillen zukommt. Nach M. Heidenhain (l. c., S. 49) scheint ein allgemeines Strukturprinzip darin gegeben zu sein, dass, wo immer parallel gerichtete Faserzüge vorkommen, diese von ähnlichen Systemen senkrecht überkreuzt werden.

Weidenreich ist es nicht gelungen, die Quermembranen des Randleifens durch Zusatz von Salpetersäure darzustellen. Er sagt 1905, 1, S. 276: „Trotzdem ich die Mevessche Angabe hinsichtlich der Untersuchungsmethode genau befolgt habe, ist es mir nicht geglückt, Bilder zu erhalten, die auf diese Schilderung irgendwie gepasst hätten, und ich sehe mich ausserstande, meine Befunde mit der Beschreibung, wie Meves sie gibt, in Einklang zu bringen.“



Meinerseits kann ich nicht zugeben, dass dieses erste von mir angegebene Verfahren zur Darstellung der Quermembranen eine besondere Kunstfertigkeit erfordert. Aus der Beschreibung und den Figuren Weidenreichs scheint mir hervorzugehen, dass er ausschliesslich diejenigen Bilder zu Gesicht bekommen hat, welche ich selbst durch Einwirkung der schwächeren Salpetersäure erhalten habe. Ich möchte daher annehmen, dass die von ihm angewandte Lösung nicht stark genug war; vielleicht hat er sie auch nicht lange genug wirken lassen.

Eine Bestätigung meiner Beobachtung gibt M. Heidenhain (1911, S. 1062). Er hat „die radialen Querdurchzüge des Randreifens“, wie er sagt, „gelegentlich bei den Blutkörperchen des erwachsenen Salamanders (Sublimat-Osmiumsäure, Eisenhämatoxylin) sehr schön vor Augen bekommen; sie treten in etwas wechselnder Anordnung auf und färben sich tintenschwarz“.

### 5. Die Bedeutung des Randreifens.

Ein genaueres Studium der Amphibienblutkörperchen erhebt es über jeden Zweifel, dass wir in dem Randreifen ein festes und elastisches Gebilde vor uns haben, und dass der Randreifen es ist, welcher die Form der roten Blutkörperchen bedingt.

Als Beweis dafür können diejenigen Bilder dienen, welche bei Läsionen des Randreifens auftreten.

Läsionen des Randreifens beobachtet man gar nicht selten in Präparaten von frischem Blut, häufiger nach Reagentienwirkung, z. B. wenn man die roten Blutkörperchen mit einer 3proz. Lösung von Küchen Kochsalz behandelt hat.

Sehr gewöhnlich sind vollständige Zerreibungen des Randreifens. Meistens entfernen sich beide Enden voneinander; der Randreifen nimmt die Form eines spitzen oder stumpfen Winkels an, dessen Schenkel in Gestalt zweier Fortsätze aus der sich kugelig abrundenden Zellsubstanz herausragen. Eine hierher gehörige Abbildung hat Preyer 1864 in seiner Fig. 13 gegeben. Zuweilen streckt sich der zerrissene Randreifen ganz gerade, die rote Blutzelle erhält dann die Gestalt einer Spindel, deren Enden in einen Faden ausgehen.

Bei einer Kontinuitätstrennung des Randreifens an zwei Stellen entsteht ein Bild, wie Preyer es in seiner Fig. 29b abbildet.

Sodann finden sich Blutkörperchen, deren einer Pol in einen verschieden langen Fortsatz ausläuft. Dieser gehört dem Randreifen an und ist wahrscheinlich durch Knickung und Verklebung der der Knickungsstelle zunächst liegenden Teile des Randreifens entstanden. Der Fortsatz endet meist zugespitzt, manchmal auch kolbig, zuweilen zeigt er an seinem Ende



eine dendritische Verzweigung, wie Knoll (1896) es in der Fig. 22 seiner Taf. I wiedergegeben hat. Das Auftreten derartiger Verzweigungen, die mehr oder minder reichlich sein können, hängt wahrscheinlich mit der fibrillären Struktur des Randleifens zusammen.

Man trifft weiter Blutscheiben, welche an dem einen Pol zwei feine, in tangentialer Richtung abgehende Spitzchen zeigen, die sich nach den gegenüberliegenden Seiten erstrecken und sich in der verlängerten Längsachse der Scheibe kreuzen. Die Spitzchen stellen anscheinend die Enden von Fibrillenbündeln dar, welche an zwei Stellen aus dem Randleifen ausgebrochen sind.

Würde der Randleifen fehlen, so würde die Zelle wie eine in Alkohol-Wasser schwebende Ölmasse der Wirkung der Oberflächenspannung folgen und sich zu einer Kugel abrunden.

Es ist das Verdienst von Koltzoff (1903, 1906), gezeigt zu haben, dass in vielen Fällen, wo die Gestalt einer Zelle oder irgend eines Zellorgans von der kugeligen abweicht, feste Gebilde, in erster Linie elastische Fasern, eine wichtige Rolle spielen. Koltzoff demonstriert dieses eingehend an den komplizierten Formen der Krebspermien und tut dann auch des Randleifens der roten Blutkörperchen Erwähnung, von dem er sagt, dass sein Vorhandensein genügt, um die Form der Blutzelle zu erklären.

Es ist bekannt, dass die roten Blutkörperchen infolge mechanischer Einwirkung, sei es innerhalb des Körpers, sei es ausserhalb desselben, ihre Form passiv ändern können, dass sie aber, sobald der Zwang aufhört, ihre ursprüngliche Gestalt sofort wieder annehmen. Die Möglichkeit dazu ist in erster Linie durch die dem Randleifen innewohnende Elastizität gegeben, vermöge deren er in seinen natürlichen Zustand zurückkehrt; zweitens ist die Oberflächenspannung wirksam, um die gesetzmässige Verteilung der Zellsubstanz wieder herbeizuführen, eventuell auch, um den Kern in seine frühere Lage zurückzubringen.

Die durch den Randleifen verursachte Scheibenform der roten Blutzelle muss nämlich auch auf die Lage des Kerns bestimmend einwirken.

Ein Blutkörperchen von *Salamandra maculosa* oder *Rana esculenta* ist auf einem durch die längste Achse gehenden optischen Durchschnitt spindelförmig (Textfig. VIIa und VIIIa); die Mitte der Spindel wird durch den Kern eingenommen, welcher die Oberfläche beiderseits berührt, zuweilen sogar etwas vorbuchtet; bei *Rana temporaria* werden beide Flächen durch den Kern deutlich vorgewölbt.

Der Kern könnte nun in seine zentrale Lage ausschliesslich durch die Oberflächenspannung hineingebracht sein und in ihr erhalten werden. Die Oberflächenspannung wirkt, als wenn an der Oberfläche der Zellsubstanz eine elastische Schicht vorhanden wäre, welche dahin strebt, so klein wie möglich zu werden. Ein Minimum der Oberfläche ist aber, wie mir von kompetenter Seite mitgeteilt wird, nach mathematischen Gesetzen dann vorhanden, wenn die Oberfläche möglichst symmetrisch ist; letzteres ist unter den gegebenen Umständen bei zentraler Lage des Kerns der Fall.

## II. Zur Membranfrage.

Was die Frage nach dem Vorhandensein einer Membran anlangt, so vertrete ich mit Entschiedenheit den Standpunkt, dass den roten Blutkörperchen der Amphibien eine solche nicht zukommt.<sup>1)</sup>

Verschiedene Autoren, die hier eine Membran beschrieben haben, sind offenbar durch den Randreifen irregeführt worden; so z. B. Ranvier (1875, S. 7), wenn er sagt, dass die Blutkörperchen der Amphibien nach dem Zusatz verschiedener Reagentien einen doppelten peripheren Kontur erkennen lassen, welcher so deutlich ist, dass man berechtigt ist, ihnen eine Grenzschicht von beträchtlicher Dicke zuzuschreiben; H. D. Schmidt (1878, S. 64), nach welchem das Protoplasma der roten Blutkörperchen von Amphiuma sich in beschränkter Ausdehnung durch spontane Kontraktion oder unter dem Einfluss bestimmter Reagentien von der umhüllenden Membran trennen kann:

<sup>1)</sup> Von den Säugetierblutkörperchen dagegen nehme ich an, dass sie eine membranartige Wandschicht besitzen. Diese lässt sich durch Gentianaviolett am Trockenpräparat (Deetjen, 1901) und am frischen Blut (Meves, 1903) färben. Ich finde, wie ich 1903, S. 213 mitgeteilt habe, dass sie von einer grossen Anzahl von Löchern oder Poren durchsetzt wird. Von dieser Membran ist mir wahrscheinlich, dass sie eine festere Beschaffenheit hat und die bikonkave Form der Säugetiererythrocyten bedingt. Dass die Säugetiererythrocyten entsprechend einer Behauptung von Weidenreich „glockenförmig“ seien, hat zwar nicht nur bei vielen Hämatologen, sondern auch sogar in histologische Lehrbücher Eingang gefunden, ist aber nichtsdestoweniger, wie ich mich durch Beobachtung des in den Kapillaren kreisenden Blutes überzeugt habe, vollständig irrtümlich (vgl. auch J. Jolly, Sur quelques points de la morphologie du sang étudiés par l'observation de la circulation dans l'aile de la Chauve-souris, Archives d'anatomie microsc., t. XI, 1909).

Auerbach (1890, S. 573), welcher die Blutkörperchen der Batrachier als ein „sprechendes Beispiel“ dafür bezeichnet, dass eine Zellmembran auch einzelnen Arten tierischer Zellen zukommen kann.

Lavdowsky (1893) dagegen, welcher Froschblutkörperchen mit gefärbter Jodsäure behandelte, hat nicht den Randreifen selbst, sondern, wie ich oben gezeigt habe, ein Körnerband, welches die konvexe Seite des Randreifens bedeckt, als Membran beschrieben.

Neuerdings tritt Weidenreich (1903, S. 488 u. a. a. O.) für das Vorhandensein einer Membran bei den Amphibienblutkörperchen ein, und zwar findet er diese Annahme durch ein paar nicht gerade neue Versuche (Zusatz von Wasser und von Tanninlösung) „so klar bewiesen“, dass er seine „Verwunderung darüber aussprechen muss, wie man nur einen Augenblick sich darüber täuschen konnte“.

Gegen die Präexistenz der auf diese Weise nachweisbaren Membranen ist nun aber bekanntlich schon häufig eingewandt worden, was auch von den Membrananhängern meistens bereitwillig zugegeben wird, dass sie Niederschlagsmembranen sein könnten.

Weidenreich glaubt allerdings jeden Widerspruch gegen die Anwesenheit einer Membran zum Schweigen bringen zu können, indem er darauf hinweist, er habe sich mit seiner Ansicht, dass die roten Blutkörperchen eine Membran besitzen, „ganz auf den Boden der modernen Physiologie gestellt“, die „zur Erklärung der osmotischen Druckphänomene“ diese Annahme mache (1904, S. 21 und an anderen Stellen)<sup>1)</sup>.

Es lässt sich nun aber leicht zeigen, dass hier ein Missverständnis zugrunde liegt. Weidenreich verwechselt histologische Membran und „Plasmamembran“.

<sup>1)</sup> Ich zitiere aus Abhandlungen Weidenreichs noch folgende Sätze: 1904, S. 34. „Die modernen Lehren der physikalischen Chemie, der Nachweis, dass der osmotische Druck eine so wichtige Rolle in der Physiologie der Blutzelle spielt, zwingen mit absoluter Notwendigkeit dazu, eine dichtere Oberflächenschicht als äussere Begrenzung anzunehmen.“

1904, S. 39. „Die Lehre vom osmotischen Druck macht die Annahme einer äusseren Begrenzung notwendig.“

1904, S. 54. „Ich kann es mir nicht versagen, nochmals auf die grosse Inkonsequenz hinzuweisen, die darin besteht, dass man gezwungen

Pfeffer (1877) nimmt bekanntlich an, dass das Protoplasma an seiner Oberfläche von einer „Plasmahaut“ oder „Plasmamembran“ bekleidet ist, welche über Aufnahme oder Nichtaufnahme einer gelösten Substanz entscheidet. Eine solche Plasmahaut würde sich nach Pfeffer an allen pflanzlichen Protoplasmakörpern finden, mögen sie ausserdem noch von einer Cellulosemembran bekleidet sein oder nicht; ebenso aber auch an Amöben, Rhizopoden und an den Leukocyten des Blutes, also an Zelleibern, welche die Tierhistologie als nackt oder membranlos bezeichnet. — Die Plasmahaut besitzt im allgemeinen nur „minimale und unmessbare Dicke“; „zur Erreichung der diosmotischen Erfolge reicht theoretisch eine einfache oder doppelte Molekularschicht aus“ (Pfeffer, 1897, S. 93). — Bei Durchschneidung eines Myxomyceten wird die Plasmahaut an der Schnittfläche aus dem Cytoplasma heraus neugebildet (Pfeffer, 1891, S. 193).

Es ist demnach klar, dass diese Plasmahaut oder Plasmamembran etwas ganz anderes ist als die viel umstrittene histologische Membran oder auch nur crusta der roten Blutkörperchen. Die roten Blutkörperchen der Amphibien haben selbstverständlich, wenn wir die Pfeffersche Hypothese akzeptieren, ebenfalls eine Plasmahaut; sie könnten aber darum nichtsdestoweniger im histologischen Sinne ebenso nackt oder membranlos sein wie z. B. die Leukocyten.

Von der Plasmahaut pflanzlicher Zellen hat Overton (1900) die weitere Hypothese begründet, dass sie mit fettartigen Stoffen imprägniert sei. Albrecht (1903) hat diese Vorstellung auf Grund mikroskopischer Beobachtungen, Koeppel (1904) gestützt auf physiologische Experimente, auf die Plasmahaut der roten Blutkörperchen zu übertragen gesucht.

Mit Bezug auf die von Albrecht beobachteten Erscheinungen (bei Erwärmung, Zusatz von Kalilauge etc.) möchte ich bemerken,

durch die modernen Lehren der Osmose, eine Oberflächenschicht, eine crusta annimmt, im gleichen Atemzug aber behauptet, dass die Abschnürungsvorgänge und die Verschmelzung von Blutkörperchen gegen eine Membran sprechen.“

1905, 2, S. 95: „Die Membran, die die moderne Physiologie als notwendiges Postulat zur Erklärung der osmotischen Druckphänomene der roten Blutkörperchen fordert, lässt sich mit histologischen Hilfsmitteln mit Sicherheit nachweisen.“

dass sie mir die von ihm gezogenen Schlüsse durchaus nicht zu fordern scheinen.

Für meine Ansicht, dass an den lebenden roten Blutkörperchen der Amphibien eine histologische Membran nicht vorhanden ist, berufe ich mich vor allem auf die unter dem Einfluss einer 3 proz. Lösung von Küchenkochsalz auftretende Durchlochung der Blutscheiben und auf die weiteren Veränderungen, welche sich im Anschluss an die Durchlochung abspielen. Diese Erscheinungen sind mit der Annahme einer Membran völlig unvereinbar.

Dagegen bin ich bereit, die Existenz einer dichteren Grenzschicht (crusta) zuzugeben. Die Konsistenz derselben ist aber jedenfalls nicht so gross, dass sie den mechanischen Bestrebungen der Oberflächenspannung zu widerstehen vermag.

Auch das von mir 1905, 2 dargestellte Oberflächennetz, welches übrigens nicht ganz von dem Verdacht frei ist, ein Fällungsprodukt zu sein, muss wohl einen halbflüssigen Aggregatzustand besitzen.

Man kann es bei den roten Blutkörperchen des Salamanders, nicht bei denen des Frosches, auf folgende Weise sichtbar machen. Zu 20 ccm einer 4 proz. Jodsäurelösung, welche  $1\frac{1}{2}\%$  Chlornatrium enthält, werden 5 ccm 2 proz. Osmiumsäure hinzugefügt. Ein Tropfen dieses Gemisches wird auf dem Objektträger mit einem etwas kleineren Tropfen einer  $\frac{1}{2}$  proz. Lösung von Malachitgrün<sup>1)</sup> vermischt und ein kleiner Tropfen Salamanderblut hineingerührt. Das Präparat wird eingedeckt und mit einem Paraffinrahmen umzogen.

Man sieht dann meistens nach einigen Augenblicken an fast sämtlichen Blutkörperchen ein scharf gefärbtes Fadennetz hervortreten, welches unmittelbar an der Oberfläche gelegen ist (Fig. 48, 49). In Flächenansichten der Blutkörperchen erkennt man deutlich, dass es über und unter dem Kern wegzieht. Die Maschen des Netzes sind unregelmässig, über der Mitte der Blutscheibe enger als in der Nähe des Randes. Die Fäden selbst sind fein, überall gleich dick, sehen in der Regel homogen, zuweilen aber auch körnig aus und zeigen meistens an verschiedenen Stellen Unterbrechungen.

<sup>1)</sup> Malachitgrün ist der chemischen Formel nach identisch mit Neuviktoriagrün. Der Farbstoff, welchen ich an dieser Stelle verwandt habe, war als Malachitgrün von Grübler bezogen.



Nicht selten, besonders auch bei abweichender Zusammensetzung des Jodsäuregemisches, sieht es so aus, als wenn das Netz zerrissen und von der Oberfläche ins Zellinnere verlagert wäre.

Ausser dem Oberflächennetz erhält man durch die angegebene Methode in vielen Zellen auch noch das Körnerband, die Quermembranen des Randreifens und die intrazellulären Fäden gefärbt (Fig. 49).

### III. Binnenstrukturen.

#### 1. Fäden.

Über Fadenstrukturen in den roten Blutkörperchen von Amphibien habe ich (1905, 3) folgende Angaben aus der Literatur zusammenstellen können.

Der erste, welcher dahin gehende Beobachtungen gemacht hat, ist Hensen (1862, S. 260); er konnte an frischen Froschblutkörperchen, besonders nach Quetschung derselben, eine den Kern umlagernde „körnige Materie“ erkennen, von der feinkörnige Fäden nach allen Richtungen ausstrahlen, bis sie die Aussenwand erreichen.

Diese Angabe findet Kneuttinger (1865, S. 20) durch eine Beobachtung von Rindfleisch (1863) bestätigt, welcher nach Zusatz von Anilin das Austreten eines „Protoplasmaklümpchens“ deutlich gesehen habe; er selbst will ähnliche Bilder durch Harnstoff erzielt haben.

Böttcher (1866, S. 367 ff.) beschreibt Fadenstrukturen an roten Blutkörperchen von Triton. Nach Behandlung mit einer  $\frac{1}{2}$ proz. Tanninlösung werden die Blutkörperchen kugelig und zeigen einen grossen, unregelmässig konturierten Kern, der mit zahlreichen starren Fortsätzen rundum besetzt ist. Die Zahl und Länge der Fortsätze variiert. In einem Teil der Blutkörperchen reichen sie bis an die äussere Hülle, die doppelt konturiert erscheint, und stellen eine vollständige Verbindung zwischen Kern und Hülle her. In anderen Blutkörperchen, in denen sie kürzer sind, liegt der stachelichte Kern allem Anschein nach in einem freien Raume, der von der doppelt konturierten Hülle umgrenzt wird. Die einzelnen Fortsätze sind bald in ihrer ganzen Länge vom Kern bis zur Hülle von gleicher Dicke, bald innen dicker und nach aussen sich zuspitzend; mitunter sind sie auch gegen die Peripherie gabelig geteilt.

Bei der Besprechung der eben geschilderten Bilder weist Böttcher auf die Beobachtungen Hensens hin; auf Grund derselben lasse sich der Einwand zurückweisen, dass der Stachelbesatz des Kernes, der durch eine Tanninlösung sichtbar wird, nicht ursprünglich vorhanden, sondern das Produkt einer Gerinnung sei. Im frischen Zustand, sagt Böttcher, haben allerdings ohne Zweifel die vom Kern zur Oberfläche verlaufenden Fäden nicht die starre Beschaffenheit und grosse Widerstandsfähigkeit wie nach Behandlung mit Tannin, sind vielmehr leicht zerstörbar, fliessen zusammen und verkürzen sich, so dass man rasch beobachten muss; sie sind aber darum nichtsdestoweniger präexistierend. In der Gerbsäure von der angegebenen



Konzentration meint Böttcher ein Mittel gefunden zu haben, welches diese leicht zerstörbaren Gebilde in den Tritonblutkörperchen derart erstarren mache, dass sie aufs deutlichste sichtbar werden.

Auf Froschblutkörperchen wirkt die Tanninlösung nach Böttcher „nicht ganz in derselben Weise“. Zwar hat Böttcher auch an diesen einen dicht mit Stacheln besetzten Kern, wie bei den Tritonblutkörperchen, gesehen; „allein es waren immer nur einzelne vorhanden, welche sich in der beschriebenen Weise verändert zeigten“.

Nach Kollmann (1873) enthalten die roten Blutkörperchen des Frosches „ein dichtes Gefüge von feinen, nur leicht granulierten Eiweissfäden“, welche zwischen Membran und Kern ausgespannt sind; er beruft sich dafür auf die Bilder, welche Kneuttinger durch Harnstoff, Böttcher durch Tannin erhalten hat.

W. Krause (1876, S. 327) hat durch Behandlung eines Blutstropfens vom Frosch (noch besser vom Proteus) mit 33 proz. kohlensauren Kali ein „radiärfaseriges Stroma“ in den roten Blutkörperchen dargestellt.

Fuchs (1877, S. 94) hat von dem Gerüstbau der Froschblutkörperchen eine ähnliche Vorstellung wie Kollmann, für welche er sich gleichfalls auf Böttcher beruft.

Nach Pfitzner (1883, S. 658 und 681—682) sind die roten Blutzellen der Amphibien ein Objekt, welches das Flemmingsche Mitom der Zellsubstanz „in wunderbarer Deutlichkeit“ veranschaulicht. Der ganze Zelleib derselben „ist erfüllt von einem Fadenwerk von gleichmässiger Dicke, das sich nach aussen an der Zellmembran befestigt“.

Wenn man das Blut verschiedener Tierspezies, namentlich das der Vögel, im Magensaft digeriert, erkennt man nach Mosso (1887, S. 206), dass die Blutkörperchen aus einer äusseren Hülle, einer fibrillären, körnigen Gerüstsubstanz und einem Kern bestehen.

Cianci und Angiolella (1887, S. 71) haben ein Netzwerk in den Blutkörperchen des Frosches durch Pikrinsäure, Hämatoxylin-Eosin (allein oder mit Pikrinsäure kombiniert), durch Fuchsin und durch Anilingrün sichtbar machen können.

H. F. Müller (1889, S. 6) beobachtete an Schnitten von in Chromsäure gehärteter Tritonmilz in den roten Blutzellen ein unregelmässiges System feiner Fasern, welche mitunter ein deutliches Netzwerk bildeten.

Lavdowsky (1893) sah in den Blutkörperchen des Frosches nach Behandlung derselben mit 4 proz. Jodsäure und Neuviktoriagrün bzw. Methylviolet 6 B zuerst einige glänzend grüne oder violette Fäden sich entwickeln, welche in der Nähe des Kernumfanges ihren Ursprung nahmen, strahlenartig in der Zellsubstanz auseinanderwichen, sich teilten und dann, indem sie stellenweise zusammenhingen, ein Netz bildeten. Lavdowsky bezeichnet dieses Netz als „zooides“, offenbar, weil er meint, dass es mit dem Brückeschen Zooid verglichen werden könne (vgl. l. c. S. 13). Während einiger Zeit fortgesetzte Beobachtung des Netzes ergibt nun nach Lavdowsky, dass es seine Gestalt mit jeder Minute verändert. „Namentlich verdicken sich die Fäden des Netzes und bilden in den Knotenpunkten unregelmässige, sich verästelnde Anhäufungen ihrer Masse. Mit der Zeit werden diese Knoten-

Nicht selten, besonders auch bei abweichender Zusammensetzung des Jodsäuregemisches, sieht es so aus, als wenn das Netz zerrissen und von der Oberfläche ins Zellinnere verlagert wäre.

Ausser dem Oberflächennetz erhält man durch die angegebene Methode in vielen Zellen auch noch das Körnerband, die Quermembranen des Randreifens und die intrazellulären Fäden gefärbt (Fig. 49).

### III. Binnenstrukturen.

#### 1. Fäden.

Über Fadenstrukturen in den roten Blutkörperchen von Amphibien habe ich (1905, 3) folgende Angaben aus der Literatur zusammenstellen können.

Der erste, welcher dahin gehende Beobachtungen gemacht hat, ist Hensen (1862, S. 260); er konnte an frischen Froschblutkörperchen, besonders nach Quetschung derselben, eine den Kern umlagernde „körnige Materie“ erkennen, von der feinkörnige Fäden nach allen Richtungen ausstrahlen, bis sie die Aussenwand erreichen.

Diese Angabe findet Kneuttinger (1865, S. 20) durch eine Beobachtung von Rindfleisch (1863) bestätigt, welcher nach Zusatz von Anilin das Austreten eines „Protoplasmaklumpchens“ deutlich gesehen habe; er selbst will ähnliche Bilder durch Harnstoff erzielt haben.

Böttcher (1866, S. 367 ff.) beschreibt Fadenstrukturen an roten Blutkörperchen von Triton. Nach Behandlung mit einer  $\frac{1}{2}$ proz. Tanninlösung werden die Blutkörperchen kugelig und zeigen einen grossen, unregelmässig konturierten Kern, der mit zahlreichen starren Fortsätzen rundum besetzt ist. Die Zahl und Länge der Fortsätze variiert. In einem Teil der Blutkörperchen reichen sie bis an die äussere Hülle, die doppelt konturiert erscheint, und stellen eine vollständige Verbindung zwischen Kern und Hülle her. In anderen Blutkörperchen, in denen sie kürzer sind, liegt der stachelichte Kern allem Anschein nach in einem freien Raume, der von der doppelt konturierten Hülle umgrenzt wird. Die einzelnen Fortsätze sind bald in ihrer ganzen Länge vom Kern bis zur Hülle von gleicher Dicke, bald innen dicker und nach aussen sich zuspitzend; mitunter sind sie auch gegen die Peripherie gabelig geteilt.

Bei der Besprechung der eben geschilderten Bilder weist Böttcher auf die Beobachtungen Hensens hin; auf Grund derselben lasse sich der Einwand zurückweisen, dass der Stachelbesatz des Kernes, der durch eine Tanninlösung sichtbar wird, nicht ursprünglich vorhanden, sondern das Produkt einer Gerinnung sei. Im frischen Zustand, sagt Böttcher, haben allerdings ohne Zweifel die vom Kern zur Oberfläche verlaufenden Fäden nicht die starre Beschaffenheit und grosse Widerstandsfähigkeit wie nach Behandlung mit Tannin, sind vielmehr leicht zerstörbar, fliessen zusammen und verkürzen sich, so dass man rasch beobachten muss; sie sind aber darum nichtsdestoweniger präexistierend. In der Gerbsäure von der angegebenen

Konzentration meint Böttcher ein Mittel gefunden zu haben, welches diese leicht zerstörbaren Gebilde in den Tritonblutkörperchen derart erstarren mache, dass sie aufs deutlichste sichtbar werden.

Auf Froschblutkörperchen wirkt die Tanninlösung nach Böttcher „nicht ganz in derselben Weise“. Zwar hat Böttcher auch an diesen einen dicht mit Stacheln besetzten Kern, wie bei den Tritonblutkörperchen, gesehen; „allein es waren immer nur einzelne vorhanden, welche sich in der beschriebenen Weise verändert zeigten“.

Nach Kollmann (1873) enthalten die roten Blutkörperchen des Frosches „ein dichtes Gefüge von feinen, nur leicht granulierten Eiweissfäden“, welche zwischen Membran und Kern ausgespannt sind; er beruft sich dafür auf die Bilder, welche Kneutinger durch Harnstoff, Böttcher durch Tannin erhalten hat.

W. Krause (1876, S. 327) hat durch Behandlung eines Blutstropfens vom Frosch (noch besser vom Proteus) mit 33 proz. kohlensauren Kali ein „radiärfaseriges Stroma“ in den roten Blutkörperchen dargestellt.

Fuchs (1877, S. 94) hat von dem Gerüstbau der Froschblutkörperchen eine ähnliche Vorstellung wie Kollmann, für welche er sich gleichfalls auf Böttcher beruft.

Nach Pfitzner (1883, S. 658 und 681—682) sind die roten Blutzellen der Amphibien ein Objekt, welches das Flemmingsche Mitom der Zellsubstanz „in wunderbarer Deutlichkeit“ veranschaulicht. Der ganze Zelleib derselben „ist erfüllt von einem Fadenwerk von gleichmässiger Dicke, das sich nach aussen an der Zellmembran befestigt“.

Wenn man das Blut verschiedener Tierspezies, namentlich das der Vögel, im Magensaft digeriert, erkennt man nach Mosso (1887, S. 206), dass die Blutkörperchen aus einer äusseren Hülle, einer fibrillären, körnigen Gerüstsubstanz und einem Kern bestehen.

Cianci und Angiolella (1887, S. 71) haben ein Netzwerk in den Blutkörperchen des Frosches durch Pikrinsäure, Hämatoxylin-Eosin (allein oder mit Pikrinsäure kombiniert), durch Fuchsin und durch Anilingrün sichtbar machen können.

H. F. Müller (1889, S. 6) beobachtete an Schnitten von in Chromsäure gehärteter Tritonmilz in den roten Blutzellen ein unregelmässiges System feiner Fasern, welche mitunter ein deutliches Netzwerk bildeten.

Lavdowsky (1893) sah in den Blutkörperchen des Frosches nach Behandlung derselben mit 4 proz. Jodsäure und Neuviktoriagrün bzw. Methylviolett 6 B zuerst einige glänzend grüne oder violette Fäden sich entwickeln, welche in der Nähe des Kernumfanges ihren Ursprung nahmen, strahlenartig in der Zellsubstanz auseinanderwichen, sich teilten und dann, indem sie stellenweise zusammenhingen, ein Netz bildeten. Lavdowsky bezeichnet dieses Netz als „zooides“, offenbar, weil er meint, dass es mit dem Brückeschen Zooid verglichen werden könne (vgl. l. c. S. 13). Während einiger Zeit fortgesetzte Beobachtung des Netzes ergibt nun nach Lavdowsky, dass es seine Gestalt mit jeder Minute verändert. „Namentlich verdicken sich die Fäden des Netzes und bilden in den Knotenpunkten unregelmässige, sich verästelnde Anhäufungen ihrer Masse. Mit der Zeit werden diese Knoten-

punkte noch dicker, die Fäden verdünnen sich aber wieder, verringern sich der Zahl nach, indem sie sich, wie es scheint, teils in die Knotenpunkte hineinziehen, teils sich auflösen . . .“ Schliesslich ist von dem Netze fast gar nichts oder nur ein Rest in Form einer körnigen oder körnig-fädigen Masse übrig geblieben.

Druebin (1893) hat zirkumnukleäre Strahlungen, wie sie Böttcher durch Tanninzusatz besonders in den Blutkörperchen von Triton dargestellt hat, bei Anwendung von oxalsaurem Ammoniak und Methylenblau auch in Froschblutkörperchen durchweg erhalten.

Hamburger (1898, S. 323 und 1902) kommt durch physikalisch-chemische Betrachtungen zu der Vorstellung, dass die roten Blutkörperchen ein „protoplasmatisches Netz“ enthalten, in dessen Maschen sich ein gefärbter, mehr oder weniger flüssiger Inhalt befindet.

Negri (1902) und Růžicka (1903 und 1904) haben Netzstrukturen in roten Blutkörperchen von Amphibien nach vitaler Färbung mit Neutralrot bzw. Methylenblau auftreten sehen.

Negri (1902) hat, nachdem schon vorher von verschiedenen Autoren hauptsächlich in Säugetierblutkörperchen eine „chromatophile“ Substanz auf dem Wege der supravitalen Färbung mit Methylenblau und Neutralrot dargestellt worden war, mit Hilfe dieser Methode das Blut von Repräsentanten sämtlicher Wirbeltierklassen vergleichend untersucht. Bei Frosch und Triton findet er in einem Teil der Blutkörperchen färbbare Körnchen, die entweder einzeln im Protoplasma liegen oder zu kleinen Haufen oder kurzen Fäden angeordnet sind, in anderen Blutkörperchen dagegen netzförmig miteinander anastomosierende Fäden, welche meistens regellos im Zellinnern verteilt sind.

Růžicka beschreibt in seiner ersten Mitteilung (1903), bei welcher er von der Arbeit Negris noch keine Kenntnis hat, in Froschblutkörperchen nach Methylenblaufärbung regelmässige, mit dem Kern in Verbindung stehende Netzwerke, welche von glatten und geraden Balken gebildet werden. Von diesen Netzwerken sagt er in einer weiteren Publikation (1904), dass sie einen „anderen Charakter“ trügen als die von Negri abgebildeten; letztere entsprächen einem mehr oder minder veränderten Zustand; solche Netze, wie er selbst sie beschrieben habe, seien „nur bald nach Anfertigung des Präparates zu sehen“.

Einige Autoren, welche Fadenstrukturen in Amphibienblutkörperchen beobachtet haben, wollen nicht entscheiden, inwieweit es sich dabei um Gerinnungserscheinungen oder präformierte Gebilde handelt; so Arnold (1897, S. 476), welcher nach Behandlung mit Jodjodkalilösung neben gekörnten Blutkörperchen solche mit mehr fädigem Inhalt beobachtet hat; ferner v. Ebner (1902, S. 740), welcher nach Fixierung mit Sublimat, Chromsalzen oder Salpetersäure einen „netzig-wabigen“ Bau erkennen konnte.

Noch andere Autoren haben die von ihnen durch Reagentienzusatz sichtbar gemachten Fadenstrukturen direkt für Kunstprodukte erklärt.

So beobachtete Bergonzini (1890) retikuläre Strukturen in den roten Blutkörperchen der Amphibien nach Einwirkung von Anilinfarbstoffen (Gentiana- und Methylviolet, Ehrlich'scher Triazidlösung), ferner von Pikrin-, Chrom- und Salpetersäure, erklärt sie aber für nicht präexistierend.

Macallum (1892, S. 229) findet, dass das Protoplasma der Blutscheiben von Necturus- und Amblystomalarven bei Anwendung bestimmter Fixierungsmethoden retikuliert erscheint; aber die Feinheit und die Anordnung der Netzbalken sind je nach der Methode verschieden; was beweist, dass das Retikulum ein Artefakt ist.

Bloch (1901, S. 423) fand beim Frosch, dessen Blut er auf dem Deckglas an der Luft trocknen liess und dann mit einer konzentrierten wässerigen oder glycerinigen Lösung von Methylenblau tingierte, bei einer Anzahl von Blutscheiben um den tiefblau gefärbten Kern herum ein äusserst zartes, manchmal ziemlich regulär angeordnetes Netz zierlichster Fäden, hält es aber nicht für präformiert. Jedoch schliesst er sich Flemming (1894, S. 44) an, insofern er zugibt, dass der Zelleib der roten Blutkörperchen, trotzdem er lebend optisch homogen aussieht, eine typische und komplizierte Differenzierung haben könnte.

Schliesslich gibt es Autoren, welche der Meinung sind, dass der Zelleib der lebenden Blutkörperchen im morphologischen Sinne völlig homogen sei.

Cuénót (1889, S. 26—28) z. B. hält die Blutkörperchen der Batrachier für Bläschen mit flüssigem Inhalt, deren Wand von einer feinen Membran gebildet wird. Die Vorstellungen von einem protoplasmatischen Stroma oder von radiären Fäden sind nach ihm entweder hypothetisch oder beruhen auf irrtümlicher Deutung.

Nach Griesbach (1892, S. 224) ist der Leib der roten Blutkörperchen der Amphibien ein „strukturloses Plasmagebilde, welches durch Hämoglobin gleichmässig gefärbt wird“.

Zuletzt (1903 und 04) ist Weidenreich, welcher die Blutkörperchen ebenso wie Cuénót aus Membran und Inhalt bestehen lässt, für eine strukturlose Beschaffenheit dieses Inhalts (abgesehen vom Kern) eingetreten. Alle Fäden oder Granula, die mit Reagentien in den Blutkörperchen nachgewiesen werden, sind nach ihm „keine Strukturbesonderheiten, sondern Gerinnungsformen des Hämoglobins“.

Gegenüber denjenigen Autoren, welche das Vorhandensein jeder Fadenstruktur in der lebenden Blutzelle in Abrede stellen, kann zunächst auf den Randreifen mit seinem exquisit fibrillären Bau verwiesen werden. Es fragt sich nun, ob abgesehen vom Randreifen noch fädige Strukturen in den Blutkörperchen der Amphibien existieren.

Durch die Behandlung mit Gentianaviolett sind solche in den Blutkörperchen von Salamandra nicht nachzuweisen. In Froschblutkörperchen, die in 3proz. Kochsalzlösung suspendiert gewesen waren, gelang es mir dagegen (Fig. 36) auf diese Weise neben dem Randreifen ein Fadenwerk darzustellen, welches um den Kern herum dichter angesammelt ist. Ich will aber nach wie vor gern als möglich zugeben, dass es sich bei diesem Fadenwerk um ein Fällungsprodukt handelt.



An den mit Salpetersäure-Kochsalz behandelten roten Blutkörperchen des Salamanders habe ich ferner in dem hellen oder auch von einem körnigen Niederschlag erfüllten Zelleib, rund um den Kern herum oder auch an einer Seite desselben angehäuft, lange, unregelmässig gewundene oder geknickte Fäden wahrgenommen, welche dieselbe Dicke, dasselbe Lichtbrechungsvermögen und dieselbe Tingierbarkeit im Blutfarbstoff wie die oben beschriebenen Querscheiben des Randreifens besitzen (siehe besonders Fig. 39).

Die gleichen Fäden habe ich später durch 2—4 proz. Jodsäure, welche ich teils ungefärbt, teils mit Neuviktoriagrün oder Methylviolett vermischt anwandte, sichtbar gemacht (Fig. 44, 46, 49). Bei Anwendung der Jodsäure erscheinen sie vielfach in kleinere Fragmente und Körner zerfallen. Sie entsprechen wahrscheinlich den sog. zooiden Netzen, welche Lavdowsky (1893) in den roten Blutkörperchen des Frosches beschrieben hat.

Von diesen Fadenbildungen habe ich früher ebenfalls zugegeben, dass sie möglicherweise gegenüber der Artefaktfrage nicht einwursfrei seien, habe aber andererseits schon damals vermutet, dass es sich um Chondriokonten oder Plastokonten handeln könnte.

Für diese letztere Vermutung habe ich seitdem neue Anhaltspunkte gewonnen, so dass ich die in Rede stehenden Fäden nunmehr mit Bestimmtheit als vitale Bildungen in Anspruch nehmen möchte. Es ist mir nämlich 1907, 1 gelungen, Plastokonten in Blutzellen von Vogel- und Säugetierembryonen mit Hilfe der spezifischen Methoden nachzuweisen.

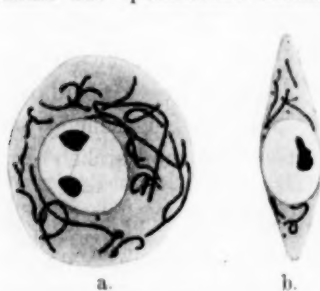


Fig. III.

In Textfigur III habe ich aus einer 1908 erschienenen Arbeit zwei rote Blutzellen des Hühnerembryos, eine Flächen- und eine Kantenansicht, reproduziert, welche auffallend lange, gewundene Chondriokonten zeigen, die unregelmässig im Protoplasma verteilt sind.

In den Blutkörperchen des Meerschweinchenembryos sind die Fäden kürzer und feiner (zum Teil anscheinend ringförmig); hier umfassen sie entweder den Kern in Form eines Halbmondes oder sind in der Nachbarschaft desselben zu einer rundlichen Masse zusammengruppiert (vgl. Meves, 1907, 1, S. 402).



Später habe ich (nach einem bisher noch nicht veröffentlichten Befund, von dem ich an dieser Stelle an der Hand einiger schon vor längerer Zeit angefertigter Zeichnungen Mitteilung machen möchte) die gleichen Gebilde auch in Erythroblasten und jungen Erythrocyten des Knochenmarks beim erwachsenen Meerschweinchen nachgewiesen. Fig. IV a—f stellen Erythroblasten dar; in den Fig. d—f hat der Kern sich bereits verkleinert und ein homogenes Aussehen angenommen. Diese Erythroblasten schliessen ausser dem Kern eine kleine Gruppe

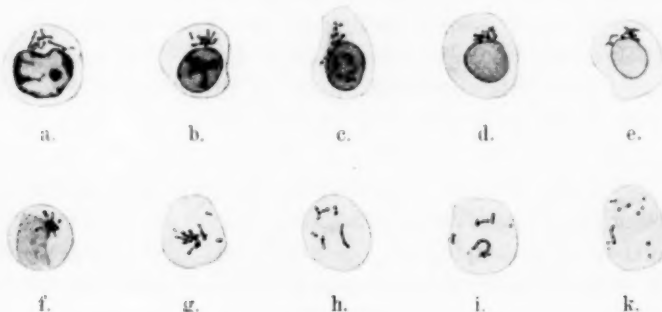


Fig. IV.

von Fädchen und Körnchen, Plastokonten und Plastochondrien (Plastosomen) ein, welche durch die angewandte Methode (Fixierung mit modifiziertem Flemmingschen Gemisch und Färbung mit Eisenhämatoxylin) intensiv geschwärzt sind. Fig. g—k sind junge Erythrocyten, in denen vom Kern nichts mehr zu sehen ist. Die Plastosomen haben den Untergang des Kerns überdauert. In Fig. g liegen sie noch an einer Stelle zusammengehäuft; in den übrigen Fig. h—k dagegen sind sie unregelmässig durch den Zelleib verteilt. In Erythrocyten, welche in die Zirkulation eingetreten sind, ist auch von den Plastosomen nichts mehr wahrzunehmen.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Helene Freifeld (Inaug.-Diss., Zürich, 1909) fand unter Leitung von Naegeli mit Hilfe einer modifizierten Schridde-Altmannschen Färbung im Blut von Embryonen des Menschen und verschiedener Säugetiere sowie in einem Fall von perniziöser Anämie Erythroblasten und Erythrocyten, in deren Protoplasma zerstreut rote Flecke, Körnchen und Stäbchen zu sehen waren. Sie schlägt vor, derartige Zellen als gefleckte zu bezeichnen „damit Verwechselungen mit der bekannten (basophilen) Tüpfelung oder Granulation vermieden werden“. — Es ist mir nicht im geringsten zweifelhaft,

Die Blutkörperchen der Amphibien sind also gegenüber den reifen Säugetiererythrocyten nicht nur durch den Besitz eines Kerns, sondern auch durch denjenigen von Plastosomen (Plastokonten) ausgezeichnet.

Die Plastokonten sind, wie ich in neueren Arbeiten (1907, 2, 1910) gezeigt habe, mit den Fila Flemmings von 1882 identisch. In früheren Mitteilungen (1903, 1905, 3) hatte ich die Fibrillen des Randreifens bei den roten Blutkörperchen der Amphibien als Filarmasse im Sinne Flemmings angesprochen. Heute möchte ich, nachdem sich meine Anschauung über Protoplasmastruktur inzwischen geändert hat, diese Auffassung nicht mehr aufrecht erhalten, sondern den Randreifen vielmehr als „paraplastische“ Bildung (vergl. Meves, 1910, S. 654) bezeichnen.

Sehe ich von den Plastokonten ab, so kann es für mich keinem Zweifel unterliegen, dass die früher in den roten Blutkörperchen der Amphibien beschriebenen Fadenwerke, welche durch Reagentien sichtbar gemacht worden sind, grösstenteils als Fällungsartefakte gedeutet werden müssen. Bei einem Studium der auf diese Weise entstehenden Strukturen wird man auf Alfr. Fischer zurückzugehen haben, welcher in seinem Buche „Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasmas“ (Jena, 1899) gezeigt hat, dass der Hauptbestandteil der roten Blutkörperchen, das Hämoglobin, aus neutraler Lösung durch die verschiedenen Fixierungsmittel bald in gröberen (Salpetersäure, Salpetersäure-Alkohol), bald in feinpunktierten Gerinnselchen (Osmiumsäure, Altmannsche Mischung, Pikrinsäure, Chromsäure, Sublimat, Platinchlorid, Formol, Osmiumessigsäure, Flemmings und Hermanns Mischung, Müllersche Lösung) von plasmatischem Aussehen unlöslich gefällt wird.

Zu den artefiziellen Fadenstrukturen gehören meines Erachtens auch die von Negri und Růžicka beschriebenen. Bei einer Nachuntersuchung der von Růžicka gemachten Angaben bin ich genau nach seinen Vorschriften verfahren, habe aber

dass Hel. Freifeld hier die gleichen Gebilde vorgelegen haben, welche ich 1907 in embryonalen Blutzellen als Mitochondrien und Chondriokonten beschrieben habe; die von Hel. Freifeld gewählte Bezeichnung „Fleckung“ erscheint mir dafür wenig passend.

bisher immer nur solche Bilder erhalten, wie sie Negri beschreibt: Körnchen und kurze körnige Fädchen, die sich, wenn sie massenhafter werden, zu unregelmässigen gerüstähnlichen Bildungen zusammenlagern können. Von diesen aber möchte ich auf Grund ihres Aussehens, ebenso wie Bloch (1901, S. 430) von den auf gleiche Weise erhaltenen Strukturen der Säugetierblutkörperchen, annehmen, dass sie Ausscheidungen darstellen, welche Methylenblau bezw. Neutralrot mit Stoffen des Protoplasmas erzeugen.<sup>1)</sup>

Schliesslich sind zweifellos als Kunstprodukte die zirkumnukleären Strahlungen aufzufassen, wie sie von Böttcher und Druebin beschrieben worden sind. Dass diese Strahlungen präformiert seien, findet heute wohl nur noch wenig Glauben. Jedoch fehlte es bisher an einer Erklärung, wie sie entstanden sein könnten. Diese Erklärung lässt sich nun auf Grund von Versuchen geben, die A. Fischer 1899 in seinem oben erwähnten Buch beschrieben hat.

Fischer hat auf künstlichem Wege Strahlungen in Hollundermark erzeugt.

Das Hollundermark ist bekanntlich ein totes Gewebe, dessen Zellen keine Protoplasmakörper mehr einschliessen; sie sind aber doch nicht vollständig leer, sondern enthalten einen blassen, schattenhaften Ballen, welcher nach Fischer den Kernrest darstellt.

Fischer injizierte nun Stücke von Hollundermark in einer hier nicht wiederzugebenden Weise mit Lösungen von Albumosen und anderen Eiweisskörpern und fertigte dünne Schnitte mit dem Rasiermesser an. Diese Schnitte brachte er auf den Objektträger in einen Tropfen eines der üblichen Fixierungsmittel, bedeckte mit einem Deckglas und stellte unter dem Mikroskop eine intakte Markzelle ein. Er beobachtete dann, dass der Kernrest der Markzelle zum Ausgangspunkt einer Strahlenbildung wurde.

Wenn er z. B. eine 3proz. schwach saure Lösung von Deuteroalbumose in das Mark injiziert hatte und als Fixierungsmittel 1proz. Osmiumsäure verwandte, so gewährte er schon nach zwei bis drei Minuten, wie die ersten Strahlen als äusserst

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu die Arbeit von W. Pfeffer, auf welche auch Bloch hinweist: Über Aufnahme von Anilinfarben in lebende Zellen. Untersuchungen aus dem botanischen Institut zu Tübingen, Bd. 2, Leipzig 1886—1888.

zarte homogene oder feingekörnte Fäden an der Oberfläche des Kernrestes anschossen; sie wuchsen dann rasch, in radialer Richtung sich verlängernd, bis zur Zellwand heran.

Über das Zustandekommen der Strahlung sagt Fischer, dass die Bedingungen dafür teils durch die Beschaffenheit des Markes gegeben sind, teils durch geeignete Auswahl der Eiweisslösung und des Fixierungsmittels geschaffen werden müssen. Das Mark trägt dadurch zum Experiment bei, dass es mikroskopisch kleine, allseitig umgrenzte Räumchen darbietet, welche, was sehr wesentlich ist, den Kernrest einschliessen. Das Fixierungsmittel diffundiert in die mit Eiweisslösung erfüllten Markräume hinein. Zunächst tritt eine Übersättigung der Eiweisslösung, dann erst Fällung ein. Sobald die Fällungskonzentration am Kernrest erreicht ist, wirkt dieser, als ein heterogener Körper, in derselben Weise wie ein Fremdkörper, der eine übersättigte Salzlösung zur Kristallisation treibt. Daher kommt es, dass die Ausfällung am Kernrest beginnt und von dort gegen die Peripherie fortschreitet.<sup>1)</sup>

Auf Grund der geschilderten Versuche mahnt nun Fischer gegenüber den fixierten Strahlungen, welche man im Innern von Zellen findet, zur Vorsicht. Manche derselben könnten weiter nichts sein als künstliche Fällungsstrahlungen, da alle Bedingungen für die Entstehung derselben während der Fixierung gegeben seien. Die Böttcherschen Bilder der Tritonblutkörperchen hat Fischer nicht gekannt; sonst würde er sie sicher als solche Fällungsstrahlungen, die sie auch meiner Meinung nach zweifellos sind, in Anspruch genommen haben; dazu wäre er um so mehr berechtigt gewesen, als er selbst bereits gefunden hat, dass Hämoglobinslösungen, in Hollundermark injiziert, mit einer grossen Zahl von Fixierungsmitteln Strahlungen geben.<sup>2)</sup>

In den Amphibienblutkörperchen erzeugen die üblichen Fixierungsmittel bekanntlich keine Strahlung. Die Blutkörperchen quellen darin im allgemeinen nicht auf, so dass sie kugelig

<sup>1)</sup> Es ist wichtig, zu bemerken, dass eine Übersättigung statt durch stark wirkende Fixierungsmittel auch schon durch sanfte Umschläge in der chemischen Reaktion der Eiweisslösung herbeigeführt werden kann.

<sup>2)</sup> Vgl. Fischer, l. c., S. 215. Nach S. 280 erhält man von Hämoglobin in 2proz. Lösung Strahlungen, die hinterher durch gerüstige Abscheidungen mehr oder weniger verdeckt werden.

werden, sondern behalten ihre Scheibenform. Schon dieser Umstand muss eine Strahlenbildung in ihnen erschweren bzw. unmöglich machen. Ferner aber wird die Strahlung dadurch verhindert, dass die Fixierungsmittel, in der gebräuchlichen Konzentration angewandt, sobald sie in die Blutzelle eintreten, eine allgemeine Fällung hervorrufen.

Wenn Fischer bei seinen Hollundermarkversuchen teilweise, wie es scheint, mit den gebräuchlichen Konzentrationen der Fixierungsmittel Hämoglobinstrahlungen erhalten hat, so ist zu bedenken, dass er mit einer nur 1—2proz. Hämoglobininlösung gearbeitet hat. Infolgedessen nimmt hier die Fällungsreaktion einen viel weniger stürmischen Verlauf als in den roten Blutkörperchen, deren Gehalt an Hämoglobin ein sehr viel höherer ist.

Bei gleicher Stärke der Eiweisslösung gelingt es, wie Fischer gezeigt hat, auch mit einem stark fallenden Mittel Strahlungen zu erzeugen, wenn man mit der Konzentration des Mittels herabgeht. Dementsprechend habe ich in den Blutkörperchen von *Salamandra* Strahlungen durch die üblichen Fixierungsmittel hervorrufen können, indem ich diese möglichst verdünnt anwandte ( $\frac{1}{4}$ proz. Kaliumbichromat,  $\frac{1}{8}$ proz. Sublimat,<sup>1)</sup>  $\frac{1}{8}$ proz. Chrmsäure,  $\frac{1}{4}$ proz. Osmiumsäure etc.). Die Blutkörperchen nehmen dann, indem sie quellen, Kugelform an. Ein Niederschlag tritt nicht sofort in ihnen auf, sondern die Fällungskonzentration kann vorher den Kern erreichen. Damit ist die Möglichkeit für das Zustandekommen einer Strahlung gegeben.

Nach dem Gesagten könnte man glauben, dass die zirkumnukleären Strahlungen als Fixierungsartefakte für die Kenntnis der roten Blutzellen ziemlich belanglos seien. Das ist nun aber insofern nicht der Fall, als sie beweisen, dass die Blutkörperchen von Triton und Salamander keine oder doch nur wenige fädige oder gerüstige Strukturen einschliessen.<sup>2)</sup> In den Blutkörperchen des Frosches treten derartige Strahlungen nach Böttchers Angabe, die ich durchaus bestätigen kann, viel seltener auf. Der

<sup>1)</sup> Ich merke beiläufig an, dass bei Zusatz von  $\frac{1}{8}$ proz. Sublimat zum frischen Blut die Kerne in einem Teil der Blutkörperchen eine eigentümliche Fragmentierung erleiden; die gleiche Erscheinung habe ich gelegentlich auch bei Zusatz von Gentiana- und Methylviolett beobachtet.

<sup>2)</sup> Vgl. hierzu Fischer, l. c., S. 260—261, 268, 292 und andere Stellen.



Grund dafür könnte sein, dass beim Frosch, wie es auch meiner oben vorgetragenen Meinung entsprechen würde, anders als bei Triton und Salamander<sup>1)</sup> in der Zellsubstanz ein Fadenwerk vorhanden ist, welches die Entwicklung von Fällungsstrahlungen nicht oder nur ausnahmsweise gestattet.

Nun hat allerdings Druebin, wie ich oben berichtet habe, Strahlungsbilder an roten Blutkörperchen des Frosches bei dem von ihm angewandten Verfahren durchweg erhalten. Dieses anscheinend widersprechende Resultat wird aber, wie ich glaube, begreiflich, wenn man erfährt, auf welche Weise es erzielt worden ist. Druebin fügt zu frischem Froschblut so viel oxalsaures Ammoniak zu, dass der Gehalt an diesem Salz 0,2 bis 0,5 Proz. beträgt, zentrifugiert das Gemisch eine halbe Stunde oder lässt es auch ruhig stehen, hellt den blutkörperchenhaltigen Teil durch Ätherwasser bis zur vollen Durchsichtigkeit auf und färbt darauf ein Tröpfchen der lackfarbenen Flüssigkeit mit Methylviolett.

Bei einem derartigen Verfahren erscheint es möglich, dass das Fadenwerk der Zellsubstanz zunächst in Lösung geht, wodurch das Hindernis für die Entstehung der Strahlung beseitigt wird, und dass hinterher gelöste Eiweisskörper, die in der Blutzelle vorhanden sind, in Form von Strahlen ausgefällt werden.

## 2. Granuläre Einschlüsse.

Wenn man die roten Blutkörperchen des Feuersalamanders frisch untersucht, findet man im Zelleib derselben an irgend einer Stelle, meistens an einem der beiden Kernpole, ein gelbliches, leicht glänzendes Kügelchen von ca. 2  $\mu$  Durchmesser; statt eines einzigen beobachtet man häufig auch zwei oder drei, häufig sogar eine grössere Anzahl entsprechend kleinerer Kügelchen, welche auf einem Haufen zusammenliegen. Die Kügelchen färben sich intensiv mit wässerigen Lösungen verschiedener Anilinfarben, welche man dem frischen Blut zusetzt. Durch Methylenblau und Neutralrot<sup>2)</sup> werden sie intravital tingiert (bevor noch der Kern der Blutzelle eine Spur von Färbung angenommen hat).

<sup>1)</sup> Die Blutkörperchen von Triton und Salamandra verhalten sich in dieser Beziehung übereinstimmend.

<sup>2)</sup> Bei längerer Einwirkung von Neutralrot treten in der Blutzelle eine Menge roter Kügelchen auf, die aber zweifellos Kunstprodukte darstellen.



Mit einer Anzahl von Farbstoffen geben sie metachromatische Färbungen; mit Gentiana- und Methylviolett färben sie sich rot (Fig. 25), mit Thionin und Toluidinblau rotviolett (bei Anwendung der beiden letztgenannten Farbstoffe erscheinen die Kerne, wenigstens im Beginn der Färbung, hellblau). In der Umgebung der gefärbten Kügelchen tritt häufig nach einiger Zeit ein heller Hof auf; man kann dann vielfach molekulare Bewegung an ihnen wahrnehmen.

Die hier beschriebenen „chromatoiden“ Kügelchen, wie ich sie zu bezeichnen vorschlage, sind meines Wissens zuerst von O. Schultze (1887, S. 686) gesehen worden. O. Schultze beobachtete bei Tritonlarven, welche er längere Zeit in einer sehr verdünnten, wässrigen Lösung von Methylenblau (1:100 000 bis 1 000 000) verweilen liess, „das Auftreten einzelner blauer Körner in den farbigen Blutzellen, die bei denselben Larven auch in ungefärbtem Zustande in den Blutzellen wahrnehmbar sind und für Reste von Dotterkugeln gehalten werden könnten, wenn nicht die gleiche Erscheinung auch bei den erwachsenen Tieren vorhanden wäre“.

Die gleichen Körnchen hat Fischel (1901, S. 451 und Fig. 33) bei seinen Untersuchungen über vitale Färbung in den roten Blutkörperchen von Siredon durch Bismarckbraun dargestellt.

Es ist ferner möglich, dass die chromatoiden Kügelchen der Triton- und Salamanderblutzellen den „Paranuklearkörperchen“ entsprechen, welche Bremer (1895, 1) in den Blutscheiben von Schildkröten beschrieben hat. Immerhin sind eine Reihe von Unterschieden zu verzeichnen. Die roten Blutkörperchen von *Testudo carolina* und *Chelydra serpentina* zeigen nach Bremer, im frischen Zustand untersucht, kleine kugelförmige Gebilde, die in der Substanz des Zelleibes, gewöhnlich in der Nähe eines der beiden Pole, meistens etwas seitwärts von ihnen, manchmal auch neben dem Kerne, d. h. in oder nahe dem verlängerten kurzen Durchmesser desselben liegen. „Unmittelbar nach der Entnahme des Blutes, vorzugsweise wenn man schnell manipuliert, nimmt man nur ein einziges derartiges Körperchen für je einen Erythrocyten wahr. Nach einigen Minuten jedoch, und noch mehr nach einigen Stunden, sieht man Erythrocyten, welche mehrere Kügelchen von anscheinend derselben Art und Grösse enthalten.“ Diese neuentstandenen Gebilde sind nach Bremer Kunstprodukte.

„Sie sind entweder zertrümmerte Fragmente des Paranuklearkörperchens, welches sich beim Absterben des Erythrocyten in zwei, drei und mehr Kügelchen teilt, oder es sind Vakuolen, in dem Sinne, den man gewöhnlich mit diesem Worte verknüpft“; drittens sollen es nach Bremer „auf- oder eingelagerte Fibrinkugeln“ sein können.

Im Zentrum des noch ungeteilten Paranuklearkörperchens ist schon im frischen Zustand ein winziges, punktförmiges Gebilde sichtbar. Dieses letztere nimmt, wenn man ein in der gewöhnlichen Weise ausgestrichenes und erhitztes ( $125^{\circ}$ ) Präparat in einer im Original nachzusehenden Weise mit Eosin-Methylenblau oder Fuchsin-Methylgrün färbt, einen spezifischen, obschon schwachen Farbenton an, während die es umgebende, kugelförmige Substanz völlig farblos erscheint. „Ist, wie dies manchmal geschieht, die letztere in eine Anzahl kleiner Kugeln, sage drei oder vier, zerfallen, so zeigt sich das färbbare Körperchen nicht. Es ist in diesem Falle entweder aufgequollen und unfärbbar geworden, oder es ist aus der es umgebenden Masse ausgetreten.“

Was die Natur des Paranuklearkörperchens anlangt, so hat Bremer in seiner ersten Arbeit die Meinung geäußert, dass das Zentralkügelchen desselben ein aus dem Kern in das „Diskoplasma“ ausgewandeter Nukleolus oder ein Nukleolusfragment sei; die einhüllende Substanz sei dem Kern entnommen. In einer weiteren Mitteilung (1895, 2) spricht er auf Grund der Untersuchungen von Dehler, durch welche „Zentralkörperchen“ mit „Sphären“ in roten Blutkörperchen des Hühnerembryo nachgewiesen wurden, die Überzeugung aus, dass das Paranuklearkörperchen als „Zentrosom“ aufzufassen sei. Er zieht daher den Ausdruck „Paranuklearkörperchen“ zurück und substituiert für denselben „Zentrosom der gekernt roten Blutzelle“.

Hierzu ist weiter anzuführen, dass Apáthy 1897, im Anschluss an einen Vortrag über die Bedeutung der Zentrosomen, rote Blutzellen des erwachsenen Salamanders demonstriert hat, in welchen er „Zentrosomen“ bereits im Jahre 1895 entdeckt und im histologischen Praktikum seinen Schülern gezeigt habe. Es wurden Präparate vorgelegt: a) nach Fixierung des Blutes mit Hermannscher Flüssigkeit und Tinktion mit Safranin, b) nach Fixierung des auf den Objektträger aufgestrichenen Blutes durch Trocknen an der Luft ohne Erwärmen und Tinktion nach der

Dreifachfärbungsmethode des Vortragenden (Hämateinlösung IA + Rubin + Ammoniumpikrat).

Ich zweifle nicht im geringsten, dass diejenigen Gebilde, welche Apáthy hier demonstriert hat, mit den von O. Schultze, Fischel und mir beschriebenen „chromatoiden“ Kügelchen identisch sind. Von diesen aber glaube ich ebensowenig wie von den Bremer'schen Paranuklearkörperchen, dass sie „Zentrosomen“ vorstellen; ich möchte vielmehr annehmen, dass sie aus Nukleolensubstanz bestehen, wie Bremer anfangs mit Bezug auf das Zentral-kügelchen seines Paranuklearkörperchens vermutet hat.

In den letzten Jahren ist in nunmehr schon zahlreichen Fällen beobachtet worden, dass Nukleolen im Beginn der Teilung aus dem Kern ins Cytoplasma übertreten können; hier können sie liegen bleiben und der allmählichen Auflösung anheimfallen.<sup>1)</sup> Solche ausgestossenen und „verrottenden“ Nukleolen könnten auch die chromatoiden Kügelchen der Triton- und Salamanderblutkörperchen sein. Jedenfalls kann schon aus der starken intravitalen Färbbarkeit derselben geschlossen werden, dass es sich um abgestorbene Elemente handelt.

Schliesslich ist noch zu bemerken, dass auch Weidenreich (1904, S. 66) die chromatoiden Kügelchen der Salamanderblutkörperchen nach Zusatz von Genvianviolett zu Gesicht bekommen, aber irrthümlicherweise als Kunstprodukte (tröpfchenförmige Ausfällungen aus dem „Inhalt“ des Blutkörperchens, welche infolge des Farbstoffzusatzes entstehen) gedeutet hat.

### 3. Besitzen die roten Blutkörperchen der Amphibien einen Zonenbau?

Ein Zonenbau ist an den roten Blutkörperchen der Amphibien von Auerbach (1890) und Giglio-Tos (1897) beschrieben worden.

Nach Auerbach (1890, S. 573) ist der Raum zwischen der Zellmembran<sup>2)</sup> und dem Kern ausgefüllt von zwei gesonderten,

<sup>1)</sup> Die Literatur bis 1898 inkl. findet sich in meinen Berichten über Zellteilung zitiert: Ergebnisse d. Anatomie u. Entwicklungsgesch., Bd. 6, 1896, S. 297 u. 312, und Bd. 8, 1898, S. 460 u. 479. Vgl. ausserdem: A. Fischer, Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasmas, Jena, 1899, S. 241—247.

<sup>2)</sup> Die roten Blutkörperchen der Batrachier sind nach Auerbach mit einer Zellmembran „im vollen und scharfen Sinne des Wortes“ ausgestattet.

d. h. im morphologischen Sinne auseinanderzuhaltenden Substanzen. „In Sublimatpräparaten, besonders schön in solchen, die mit einer 1proz. wässrigen Lösung behandelt wurden, aber auch in Pikrinsäurepräparaten zeigen sich jene beiden Bestandteile der Zellschichten. . . . Es sind also nächst der Zellmembran eine Corticalschicht und eine Marksubstanz als Bestandteile des Zelleibes zu unterscheiden. Die Corticalschicht besteht an nicht tingierten Sublimatpräparaten aus einer strukturlosen, glänzenden, durch das Hämoglobin rotgelb gefärbten Substanz. Sie enthält alles Hämoglobin des Blutkörperchens. . . .“

„Die Marksubstanz andererseits . . . ist farblos. In Sublimatpräparaten erscheint sie von zerstreuten dunklen Körnchen durchsetzt, in Pikrinpräparaten hingegen ganz klar, so dass sie wie eine grosse Höhle aussieht.“

Nach Auerbach ist sie offenbar der Rest des „Bildungsprotoplasmas“ der Zelle, „von dem sich ein anderer Teil zu der spezifisch funktionierenden, hämoglobinösen Corticalsubstanz differenziert hat“.

Die Frage, ob die konzentrische Anordnung der beiden Substanzen ganz dem natürlichen Zustande entspricht, will Auerbach offen lassen. „Jedenfalls aber bringt uns die beschriebene Erscheinung die beiden Substanzen, aus welchen der Zelleib der Blutscheiben zusammengesetzt ist, in einer sehr schönen und klaren Weise zur Anschauung.“

Giglio-Tos (1896, S. 51) gibt von dem Bau der kernhaltigen elliptischen Blutkörperchen folgende Darstellung.

Der Kern ist auf allen Seiten von einer fast farblosen „hämoglobinogenen“ Substanz umgeben, welche eine Dicke von 1—2  $\mu$  hat. Um Kern und hämoglobinogene Substanz zieht sich ein das Hämoglobin enthaltender elastischer Ring, der die zentralen Partien der Scheibe frei lässt. Das Ganze umgibt eine sehr feine Membran.

Die „hämoglobinogene“ Substanz kann man nach Giglio-Tos schon am frischen Präparat wahrnehmen. Die lebende Blutzelle erscheint nicht gleichmässig hämoglobinfarben, sondern zeigt eine zentrale farblose Partie, welche den nicht sichtbaren Kern enthält; letzterer ist deshalb nicht zu erkennen, weil die „hämoglobinogene“ Substanz, in welcher er liegt, dasselbe Licht-

brechungsvermögen hat wie er selbst. Die Grenzen zwischen dieser und dem hämoglobinfarbenen Ring sind wegen des annähernd gleichen Lichtbrechungsvermögens beider nicht deutlich, werden es aber, infolge Änderung der Lichtbrechung, bei Anwendung bestimmter Reagentien, welche die Blutkörperchen koagulieren. Von solchen nennt Giglio-Tos in erster Linie Sublimat, ferner 2proz. Osmiumsäure, gesättigte Lösung von Pyrogallussäure, 2proz. Borsäure und Lugolsche Lösung.

Den überzeugendsten Beweis für die Existenz der von ihm sogenannten hämoglobinogenen Substanz fand Giglio-Tos in einem Präparat, welches er nicht zu konservieren vermochte; auch glückte es ihm nicht, es ein zweites Mal zu erhalten. Er hatte auf einen Objektträger einen Tropfen Altmannscher Flüssigkeit gesetzt, einen kleinen Tropfen Blut von *Triton punctatus* hineingebracht und dann mit grösster Schnelligkeit eingedeckt, wobei er einen geringen Druck ausübte. Bei der mikroskopischen Untersuchung konstatierte er dann, dass einige der Blutkörperchen, die geborsten waren, infolge des Druckes die „hämoglobinogene“ Substanz hatten austreten lassen, bevor sie koaguliert war. Sie hatte sich in feinste Fäden verlängert, von denen einige sich miteinander verbunden hatten.<sup>1)</sup>

Zu der eben referierten Darstellung von Giglio-Tos habe ich zunächst zu bemerken, dass ich mich von der Existenz einer den Kern umgebenden ungefärbten Zone am lebenden Blutkörperchen nicht habe überzeugen können.

Wenn man einen Tropfen Salamanderblut und einen Tropfen einer 1proz. Sublimatlösung zusammen eindeckt, findet man an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten im Innern der meisten Blutkörperchen eine helle, körnig aussehende Substanz, welche jedoch gewöhnlich den Kern nicht gleichmässig umgibt, sondern mehr auf einer Seite desselben angehäuft ist. In Kantenansichten konstatiert man, dass diese Substanz eine Verdickung bezw. Auftreibung der Blutscheibe bedingt. Die umgebende hämoglobin gefärbte Substanz ist in der Regel über ihr geborsten oder deckelförmig abgehoben.

In Ausstrichpräparaten von Salamanderblut, die mit 1proz. Sublimatlösung behandelt sind, kann man nach dem Auswaschen

<sup>1)</sup> Man vergleiche Giglio-Tos, l. c., Taf. I, Fig. 5.



des Reagens die beiden Substanzen durch Färbung verdeutlichen. Bei Anwendung von Eisenhämatoxylin ist es mir zuweilen gelungen, die Corticalschicht bei der Differenzierung fast völlig zu entfärben, während die Markschicht einen blaugrauen Ton behielt. In solchen Ausstrichpräparaten ist die Anordnung der beiden Zonen um den Kern meistens eine mehr konzentrische, entspricht also mehr der von Auerbach und Giglio-Tos gegebenen Darstellung. Hier kann man ferner häufig, besonders, wenn man eine geeignete Färbung hat folgen lassen, ähnliche Bilder beobachten, wie sie Giglio-Tos einmal und nicht wieder erhalten hat; man sieht, wie die Marksubstanz durch die Corticalschicht einen oder mehrere Fortsätze nach aussen sendet, welche mit denjenigen benachbarter Zellen in Verbindung treten.

Auf Grund der mitgeteilten Beobachtungen möchte ich den durch Sublimat erhaltenen Bildern folgende Deutung geben. Ich stelle nicht nur die vitale Existenz zweier konzentrischer Zonen in Abrede, sondern bezweifle auch, dass die beiden Substanzen, welche nach Sublimatbehandlung sichtbar werden, in der Blutzelle vorher morphologisch gesondert vorhanden sind. Was als „Corticalschicht“ erscheint, ist das momentan koagulierte Eiweiss, in erster Linie das Hämoglobin, der Blutzelle; das Auftreten der „Marksubstanz“ wird meines Erachtens lediglich durch „Quellung“ bedingt (hat seine Ursache in der „wasseranziehenden Kraft“ des Blutkörperchens, welche durch die Koagulation der Eiweissstoffe nur wenig geändert wird). Die osmotisch wirksamen Stoffe, welche das erstarrte Protoplasma durchtränken, bewirken, dass Flüssigkeit ins Zellinnere aufgenommen wird. Diese Flüssigkeit kann sich innerhalb des koagulierten Protoplasmas nicht verteilen, weil dieses eine kohärente Masse bildet; sie sammelt sich daher, meistens, indem sie die erstarrte Zellsubstanz sprengt, zwischen dieser und dem Kern an; eventuell (im Ausstrichpräparat) kann sie sogar durch Risse der „Corticalschicht“ nach aussen durchtreten.

#### **IV. Über Formänderungen der roten Blutkörperchen im frisch entnommenen Blut.**

Brücke (1867, S. 85) sah, als er frisches und unverdünntes Tritonenblut unter das Mikroskop brachte, einen grossen Teil der Blutkörperchen eine sehr unregelmässige Gestalt annehmen und an der Oberfläche maulbeerartig höckerig werden. Dabei



war meistens der „kleine Durchmesser“ (Dickendurchmesser) vergrößert, während die beiden anderen, und zwar der grösste am meisten, abgenommen hatten.

Brücke, welcher bekanntlich zwei Substanzen, ein hämoglobinhaltiges Zooid und ein farbloses Oikoid in den Blutkörperchen annimmt (siehe unten S. 528), meint, man müsse die Gestaltsveränderung „von teilweiser Retraktion der Fortsätze des Zooids“ ableiten, „während welcher die Verbindung zwischen Zooid und Oikoid noch so fest ist, dass das letztere den Traktionen folgt und dadurch an seiner Oberfläche höckerig wird“. Jedenfalls könne es sich nicht um einen Verschrumpfungsprozess, bewirkt durch Konzentration des Serums infolge der Verdunstung, handeln.

Knoll (1896) beobachtete Gestaltsänderungen roter Blutkörperchen besonders bei *Proteus* und Amphibienlarven; er fand, dass sie mit einer Rückkehr zur elliptischen Form endigen.

Wenn man frisch entnommenes Blut von *Proteus* „an dem über einer feuchten Delle hängenden Tropfen“ untersucht, sind an einzelnen Erythrocyten sofort Veränderungen am Zelleib kenntlich, die binnen kurzem an allen oder nahezu allen auftreten. „Zunächst häuft sich das Hämoglobin an einzelnen Stellen des Zelleibes, und zwar gewöhnlich an den Polen desselben, an und retrahiert sich dann, während die Zelle grössere Längsfalten zeigt, langsam gegen den ovalen, mehr oder weniger deutlich hervortretenden Kern zu, während die ganze Zelle der Kugelform zustrebt und zuletzt als höckerige, intensiv gelbrot gefärbte Kugel erscheint, an welcher sich oft noch eine durch den ungefärbten Teil des Zelleibes gebildete, mannigfach gefaltete und verbuckelte Hülle erkennen lässt. Diese Kugeln strecken sich aber später wieder, werden eiförmig und . . . . nehmen im Laufe kürzerer oder längerer Zeit, zuweilen erst im Laufe von Stunden, annähernd wieder die ursprüngliche Gestalt an“.

Ein sehr bemerkenswerter Formenwechsel lässt sich nach Knoll ferner an den roten Blutkörperchen der Amphibienlarven, besonders derjenigen von *Salamandra maculosa*, wahrnehmen. „Schon bei Beginn der Beobachtung zeigten einzelne Erythrocyten eine der kugeligen sich nähernde Form und allerlei Höcker an der Oberfläche. Binnen wenigen (drei oder mehr) Minuten hatten auch die meisten übrigen . . . . unter dem Auftreten von denen

beim Proteus ganz analogen Bewegungserscheinungen im hämoglobin-haltigen Teile der Zelle und der Bildung mannigfaltiger Höcker mit fortwährendem Wechsel von Zahl und Form derselben die Gestalt maulbeerartig verbuckelter Kugeln angenommen. Die Oberfläche dieser Kugeln glättete sich dann wieder etwas, aber nur unvollständig und nachdem die Erythrocyten durch eine wechselnde Zahl von Minuten in diesem Zustand verharret waren, streckten sie sich wieder in einem Durchmesser und näherten sich allmählich wieder mehr der elliptischen Form, wobei aber wieder allerlei Unebenheiten, Höcker, Zacken und Leisten an der Oberfläche auftauchten, die jedoch in dem Maß geringer wurden, als die Erythrocyten zur Urform zurückkehrten, was in der Regel vor Ablauf einer Stunde der Fall war, manchmal aber auch noch länger währte.“

Analoge Gestaltsänderungen beobachtete Knoll bei Frühlingsfröschen an einzelnen, bei trächtigen Salamanderweibchen im Herbst an einer erheblicheren Zahl und bei im Juni frisch eingebracht untersuchten Exemplaren von Triton taeniatus an den meisten Blutkörperchen; ferner sah er sie bei Selachiern, vermisste sie dagegen bei Forellenembryonen.

Auch Knoll ist der Ansicht, dass bei dem geschilderten Phänomen eine Sonderung eines hämoglobinlosen Teiles der Zellsubstanz von einem hämoglobinhaltigen zustande kommt, welcher letztere sich um den Kern konzentriert. Er hält daher die Brückesche Einteilung in ein Zooid und Oikoid für gerechtfertigt. Von Fortsätzen des Zooids hat er allerdings nichts bemerkt. Er meint: „Die Bildung von Falten und Buckeln an dem Oikoid und sein Zusammenschnurren zu einer gekräuselten Umhüllung der aus Kern und Hämoglobin bestehenden Kugel dürfte wohl auch aus dem Schlaffwerden desselben infolge der Konzentration des Hämoglobins um den Kern erklärt werden können“.

In der Konzentration des hämoglobinhaltigen Teiles aber haben wir nach Knoll den Ausdruck einer vitalen Kontraktilität desselben zu sehen. Dafür spricht nach ihm, dass der Zusammensetzung des Blutkörperchens eine Rückkehr zur elliptischen Gestalt folgt, und dass die Kontraktionserscheinungen ausbleiben, wenn man das Blut Tieren entnimmt, die schon vor längerer Zeit abgestorben waren.

Weidenreich (1904, S. 31) lässt den Beobachtungen Knolls folgende abfällige Kritik zu Teil werden. Er führt die von Knoll konstatierten Formänderungen auf „Schrumpfung infolge der eingetretenen Hyperisotonie des Plasmas“ zurück; wir wissen, sagt er, „dass elliptische Blutkörperchen, wenn sie stark geschrumpft sind und kugelig werden, nach Abgabe des Hb wieder ihre normale Form annehmen können, wahrscheinlich dürfte also auch die Beobachtung Knolls durch einen Austritt des Hb bedingt sein“ (!).

Ich selbst habe die in Rede stehende Erscheinung an den roten Blutkörperchen des erwachsenen Feuersalamanders untersucht. Ich bin dabei so verfahren, dass ich einen Tropfen Blut auf einen Objektträger brachte, eindeckte und mit einem Paraffinrahmen umzog.<sup>1)</sup> Ein paar Minuten nach Anfertigung des Präparates treten meist an mehr als der Hälfte aller Blutkörperchen Formänderungen auf, in deren Verlauf man den Randreifen deutlich werden und eine Reihe von Deformationszuständen durchmachen sieht.

Mit Brücke und Knoll stimme ich darin überein, dass diese Formänderungen auf einer Kontraktion<sup>2)</sup> beruhen. Ich muss aber in Abrede stellen, dass es dabei zu einer Sonderung des Zelleibes in zwei Substanzen kommt in der Weise, wie die genannten Autoren annehmen.

Die Zusammenziehung der Zellsubstanz um den Kern hat zunächst zur Folge, dass die mittlere Partie der Blutscheibe sich verdickt. Sie erscheint stärker gefärbt als vorher, während die Randpartien umgekehrt ganz dünn und, nur aus diesem Grunde, blass werden. An der Grenze beider Zonen, der stärker gefärbten gegen die helle Zone, treten Faltungen der Zelloberfläche auf. Die starke Dickenabnahme der Randpartien bewirkt, dass der Reifen an der äussersten Peripherie wulstförmig hervortritt.

<sup>1)</sup> Die von Knoll empfohlene Art der Untersuchung „an dem über einer feuchten Delle hängenden Tropfen“ habe ich deshalb nicht in Anwendung gezogen, weil dadurch leicht eine Quellung an den roten Blutkörperchen hervorgerufen wird.

<sup>2)</sup> Die Ursache der Kontraktion könnte sein, dass die Intensität der Oberflächenspannung, vielleicht durch chemische Vorgänge im Zellinnern, eine (vorübergehende) Steigerung erfährt.

An dem Randeifen kann die beginnende Kontraktion der Zellsubstanz vorübergehende Gestaltsänderungen hervorrufen, welche in der Ebene desselben vor sich gehen. Die Blutscheibe gibt häufig für einen Augenblick ihre rein elliptische Form auf, indem die Konvexität ihres Konturs an der einen Stelle einsinkt, um sich an einer anderen stärker vorzubuchten.

Mit dem Fortgang der Kontraktion fängt die Blutscheibe an, sich im Längen- und Breitendurchmesser erheblich zu verkleinern, wobei sich der gewulstete Rand, d. i. der Randeifen, zuerst an einer, dann an weiteren Stellen ein- und aus der Ebene herausbiegt; ebenso wie der Randeifen würde sich ein elastischer Ring verhalten, auf dessen Peripherie ein zentripetaler Zug ausgeübt wird.

Schliesslich hat sich die Zellsubstanz zu einem rundlichen Körper kontrahiert, um welchen eine mehr oder weniger vorspringende, stark gefaltete, helle Leiste herumläuft (Fig. V). Diese Leiste ist identisch mit der „mannigfach gefalteten und verbuckelten Hülle“ des Blutkörperchens, die sich nach Knoll auf dem Stadium der kugeligen Zusammenziehung oft erkennen lässt und die nach ihm aus dem Oikoid von Brücke besteht. In Wirklichkeit ist sie nichts anderes als der hochgradig deformierte Randeifen.

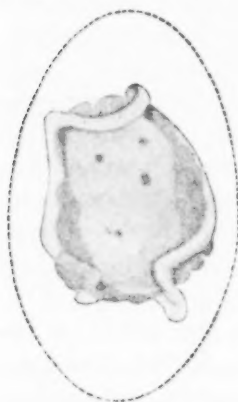


Fig. V.

Rotes Blutkörperchen vom Salamander, in kontrahiertem Zustand. Nach einigen Stunden war es zur elliptischen Form zurückgekehrt; der Kontur der letzteren wird durch die gestrichelte Linie angegeben.

sich die Zellsubstanz zusammenzieht und der im Randeifen durch die Deformation wachgerufenen Kraft.

Nachdem dieser Zustand verschieden lange Zeit andauert hat, fängt das rote Blutkörperchen an, mehr und mehr zur

Auf dem zuletzt beschriebenen Stadium tritt nun keineswegs ein Stillstand in den Bewegungserscheinungen ein, sondern die kontrahierte Zellsubstanz und besonders der Randeifen fahren ununterbrochen fort, ihre Form zu ändern, augenscheinlich unter der Wechselwirkung der beiden Kräfte, welche bestrebt sind, einander das Gleichgewicht zu halten, derjenigen Kraft, mit welcher

elliptischen Gestalt zurückzukehren. Offenbar lässt die Kontraktion der Zellsubstanz nach; die Folge ist, dass der Zwangszustand des Randeifens nicht länger aufrecht erhalten werden kann. Die mannigfachen Biegungen des Randeifens gleichen sich eine nach der anderen aus; neue entstehen, um nach einiger Zeit ebenfalls wieder zu verschwinden; schliesslich liegt der ganze Randeifen wieder entfaltet in einer Ebene.

Unvollständig bleibt die Entfaltung in den zahlreichen Fällen, in denen es bei der Deformation des Randeifens zur Bildung einer Schleife gekommen ist. Eine solche Schleife wird auch nach völligem Ablauf der Kontraktion in der Regel nicht wieder rückgängig (Fig. VI); sie könnte dadurch in Ruhe erhalten werden, dass ihre beiden Schenkel an der Kreuzungsstelle miteinander verkleben<sup>1)</sup>; wahrscheinlicher ist mir, dass das stabile Beharren des Randeifens in Schleifenform auf eine schwache Torsion desselben zurückzuführen ist.

Abgesehen von diesen Schleifenbildungen behalten die roten Blutkörperchen auch sonst vielfach mehr oder weniger starke Abweichungen von der elliptischen Form; diese können dadurch

bedingt sein, dass die Elastizität des Randeifens unter den vorausgehenden Zwangszuständen durch Überschreitung der Elastizitätsgrenze gelitten hat; das bedeutet also, dass sie keine vollkommene ist.

Ebensowenig wird immer die regelmässige Verteilung der Zellsubstanz mit dem Ablauf der Bewegungserscheinungen wieder hergestellt; man beobachtet vielmehr häufig hell aussehende, verdünnte Stellen, besonders in der Nähe des einen Pols, und Faltenbildungen an der Oberfläche.

<sup>1)</sup> Man beobachtet sehr häufig, dass die Zusammenziehung der Zellschubstanz keine allseitige ist. In den gar nicht seltenen Fällen, in denen sie sich auf eine Querhälfte beschränkt, besteht die eintretende Deformation des Randeifens von vornherein ausschliesslich in einer Schleifenbildung wie in Fig. VI. Es ist die auf diese Weise entstehende Zellform, welche Knoll als „tabaksbeutelähnlich“ bezeichnet.



Fig. VI.

Rotes Blutkörperchen des Salamanders, nach Ablauf der Kontraktion, mit nicht rückgängig gewordener Schleife des Randeifens.



## V. Über Formänderungen der roten Blutkörperchen infolge von Reagentienwirkung.

### 1. Über die plötzliche Erweiterung der roten Blutkörperchen des Frosches nach allen Richtungen bei Zusatz von Essigsäure.

Kneuttinger hat im Jahre 1865 beschrieben, dass die roten Blutkörperchen des Frosches bei der Einwirkung von Säure sich unter Erhaltung der elliptischen Scheibenform plötzlich wie mit einem Ruck nach allen Richtungen erweitern.

„Setzt man 7,2proz. Essigsäure zu einem Präparate, so bekommen die Blutkörperchen kleine Einbiegungen, Einkerbungen, und es erscheint, als ob sich bei manchen der Inhalt von der Membran zurückzieht. Denn die Kontur des gelben Inhalts ist durch einen hellen Raum von der zarten Hülle des Blutkörperchens getrennt. Nach diesem Stadium . . . kommt das einer plötzlichen Erweiterung. Beträgt der Durchmesser des Blutkörperchens beim Frosch nach Welcker:

Länge	Breite	Dicke
0,0223	0,0157	0,0036

so besitzen sie nach Behandlung sowohl der Essigsäure, als der beiden anderen noch geprüften Säuren im Mittel:

Länge	Breite	Dicke
0,0309	0,0219	0,0045.“

Gleichzeitig mit dieser Vergrösserung oder nur wenige Sekunden später bemerkt man nach Kneuttinger einen feinkörnigen Niederschlag, welcher sich dann zu „grösseren Molekülen“ vereinigt, um bei weiterer Einwirkung der Essigsäure gelöst zu werden.

Die plötzliche Erweiterung der Blutzellen wurde von Kneuttinger auch bei Anwendung stark verdünnter Essigsäure wiedergefunden; ebenso bei Zusatz von Salz- und Schwefelsäure, welche ausser der Essigsäure noch geprüft wurden.

In der Folge ist die Erscheinung, welcher allgemein das Prädikat „sonderbar“ oder „merkwürdig“ beigelegt wird, wiederholt beobachtet worden.

Kollmann (1873) ist meines Wissens der erste, welcher versucht hat, sie zu erklären. Er betrachtet sie als einen Beweis für die Existenz von „Stromafasern“, welche mit der Oberfläche



des Kernes und mit der „begrenzenden Membran“ zusammenhängen. Diese Stromafasern sollen nach ihm einen gewissen Spannungszustand besitzen, der „dem Tonus der Muskeln analog“ ist. Durch Säureüberschuss wird das Stroma teilweise gelöst; „wenn dies in allen Durchmessern gleichmässig geschehen ist, lässt die Spannung desselben nach und es erfolgt die Erweiterung, bis die Ausdehnung des Inhaltes und die Elastizität der Membran einander das Gleichgewicht halten“.

Neuerdings hat v. Ebner (1902, S. 743) die Vermutung ausgesprochen, dass die Anwesenheit des im Rande des Amphibienblutkörperchens gelegenen Reifens die in Rede stehende Erscheinung „einigermassen erklären“ könnte.

Diese letztere Vermutung sowie eine direkt an mich gerichtete Anfrage<sup>1)</sup> v. Ebners veranlassten mich, die Einwirkung von Säure (ich wählte eine 7—10proz. Essigsäure) auf die roten Blutkörperchen der Amphibien nachzuuntersuchen. Nachdem ich zunächst die Blutkörperchen des Frosches mit Bezug auf diesen Punkt studiert hatte, zog ich diejenigen des Feuersalamanders heran. Zu meiner Überraschung fand ich, dass die Erscheinung hier einen wesentlich abweichenden Verlauf zeigt, insofern als eine Erweiterung der Blutscheibe im Längen- und Breitendurchmesser vollständig ausbleibt; hier ist im Moment des Erblässens ausschliesslich eine plötzliche Zunahme des Dickenmessers zu konstatieren.

Im einzelnen verläuft die Einwirkung einer 7—10proz. Essigsäure bei den Blutkörperchen des Salamanders folgendermassen.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Diskussion zu meinem in Jena gehaltenen Vortrag: Weitere Beobachtungen über den feineren Bau des Randreifens in den roten Blutkörperchen des Salamanders. Verh. d. Anat. Ges., Jena, 1904.

<sup>2)</sup> Bei der Untersuchung verfähre ich in der Weise, dass ich einen Tropfen frischen Blutes und einen Tropfen einer 7—10proz. Essigsäure in einiger Entfernung voneinander auf den Objektträger setze und beide Tropfen mit einem grossen Deckglas zusammen eindecke, so dass sie sich erst jetzt vereinigen. Bringt man das Präparat unter das Mikroskop, so ist an der Berührungsstelle selbst die Säurewirkung in der Regel schon abgelaufen. Man muss in einiger Entfernung davon beobachten, um noch die ersten Veränderungen wahrzunehmen.

Die ersten Veränderungen bestehen darin, dass der Kern schärfer hervortritt. Ferner verlieren die Randpartien der Blutscheibe die Hämoglobinfarbe. Die Grenze zwischen der farblos gewordenen Zone und der hämoglobinhaltigen Substanz wird durch eine unregelmässige Zickzacklinie gebildet, deren Spitzen gegen den Rand gerichtet sind, wo der Randleifen, wenn auch nur undeutlich, sichtbar wird. Die Oberfläche der Blutscheibe zeigt Falten. In der Kantenansicht sind die Seitenkonturen dementsprechend unregelmässig aus- und eingebogen; die farblos gewordenen Enden zeigen eine schärfere Zuspitzung.

Weiter sieht man in Flächenansichten die Falten der Oberfläche verschwinden, die hämoglobinhaltige Zellsubstanz wieder peripheriewärts bis an den Randleifen vorrücken und gleichzeitig ihre Färbung an Intensität abnehmen. Bei Betrachtung der Kantenansicht bemerkt man, dass die Dickendurchmesser sich vergrössern. Die Blutscheibe, welche im unveränderten Zustand auf einem durch die längste Achse gehenden Durchschnitt schlank-

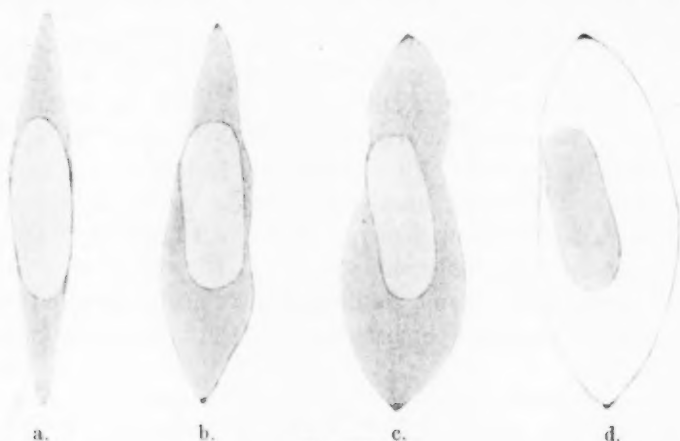


Fig. VII.

Fig. VII a. Rotes Blutkörperchen von Salamandra in Kantenansicht. b—d drei aufeinanderfolgende Stadien der Essigsäurewirkung, an einem und demselben Blutkörperchen beobachtet, ebenfalls in Kantenansicht.

spindelförmig ist (Fig. VII a), bläht sich immer mehr auf, wobei ihre Wände sich von der Kernoberfläche entfernen (Fig. VII b und c).

Einen Augenblick später tritt das Erblässen der Blutscheibe ein (Fig. VII d), ohne dass, wie gesagt, eine Zunahme ihres Längen-

und Breitendurchmessers zur Beobachtung käme. Der Dicken-  
durchmesser dagegen vergrößert sich so stark, dass seine Länge  
in der Mitte der Blutscheibe häufig mehr als die Hälfte des  
Längendurchmessers beträgt. Der Kern kann sich nunmehr frei  
im Innern der Blutzelle verschieben.

Strukturen sind in dem erblassten Blutkörperchen nicht zu  
sehen.<sup>1)</sup> Das Auftreten eines körnigen Niederschlages im Innern  
konnte ich nur ausnahmsweise beobachten.

Verwendet man eine Essigsäure, der man  $\frac{1}{2}$ —1 Proz. Methyl-  
grün zugesetzt hat, so konstatiert man, dass der Kern erst im  
Moment des Erblassens beginnt sich mit dem Farbstoff zu  
imbibieren.

Unmittelbar nach der plötzlichen Erweiterung sieht man  
das Blutkörperchen vielfach ebenso plötzlich kollabieren, wobei  
seine Membran sich faltig einknickt.

Bei den roten Blutkörperchen des Frosches (*Rana  
esculenta*) verläuft die Wirkung der Essigsäure in Flächen-  
ansichten ähnlich wie bei denen des Salamanders, bis zum  
Moment des Erblassens, in welchem die plötzliche Erweiterung  
auch im Längen- und Breitendurchmesser eintritt.

Im Innern des erblassten und erweiterten Blutkörperchens  
wird ein Fadengerüst sichtbar, welches um den Kern herum  
dichter angesammelt ist;<sup>2)</sup> jedoch wird es häufig durch einen  
körnigen Niederschlag mehr oder weniger vollständig verdeckt.  
Der Reifen liegt nach wie vor am Rand der Scheibe.

Bei Betrachtung der Kantenansichten (Fig. VIII) konstatiert  
man, dass im Beginn der Säurewirkung ebenso wie beim Salamander  
eine Volumenzunahme stattfindet. Dabei kommt es aber niemals zu  
einer erheblichen Entfernung der Zellmembran von der Kernober-  
fläche. Beide sind vielmehr miteinander verklebt. Die Blutscheibe  
behält daher auf einem durch die längste Achse gehenden Durch-

<sup>1)</sup> Abgesehen von einigen in Auflösung begriffenen Fadenstücken,  
offenbar Resten von Plastokonten (siehe oben S. 494), welche in Fig. VII d  
nicht mitgezeichnet sind.

<sup>2)</sup> Dieses Fadenwerk ist möglicherweise mit demjenigen identisch,  
welches ich an roten Blutkörperchen des Frosches, die vorher in 3proz.  
Kochsalzlösung suspendiert gewesen waren, durch Gentionaviolett gefärbt  
erhalten habe (vgl. oben S. 493).

schnitt nicht die Form einer Spindel, sondern nimmt diejenige eines Stäbchens mit abgerundeten Enden an (Fig. VIII b, c). Im Moment des Erblassens (Fig. VIII d) erfahren dann die in der Längsachse zu beiden Seiten des Kernes liegenden Partien eine plötzliche Ver-



Fig. VIII.

Fig. VIII a. Rotes Blutkörperchen von *Rana esculenta* in Kantenansicht; b — d drei aufeinanderfolgende Stadien der Essigsäurewirkung, an einem und demselben Blutkörperchen beobachtet, ebenfalls in Kantenansicht.

grösserung sowohl des Längs- wie des Querdurchmessers, wobei das relative Verhältnis beider dasselbe bleibt.

Man erkennt in der Kantenansicht, dass die Balken des Fadengerüsts, welches im Moment des Erblassens sichtbar wird. (in Fig. VIII d nicht mitgezeichnet) vorwiegend der Quere nach zwischen den einander gegenüberliegenden Zellwänden ausgespannt sind.

Die Erklärung für die beschriebenen Vorgänge dürfte folgendermassen zu geben sein.

Kommt das Blutkörperchen mit der Säure in Berührung, so bildet sich an der Oberfläche eine Niederschlagsmembran. Weiter dringt Säure ins Innere ein. Infolgedessen muss die Blutzelle, unter gleichzeitigem Wachstum der Niederschlagsmembran, an Volumen zunehmen. Die Fixierung (Koagulation) durch die Säure verhindert, dass sie dabei Kugelform annimmt. Das Farbloswerden des Randes, welches im Beginn der Säurewirkung beobachtet wird, scheint der Ausdruck davon zu sein, dass die gefärbte Zellsubstanz sich innerhalb der Niederschlagsmembran aus den Randpartien der Blutscheibe zurückzieht.<sup>1)</sup> Für

<sup>1)</sup> Vgl. den im Anfang zitierten Satz von Kneuttinger.

den weiteren Verlauf ist diese Zurückziehung bedeutungslos; denn sie wird sogleich wieder rückgängig gemacht, indem die Zellsubstanz durch die fortschreitende Wasseraufnahme immer stärker ausgedehnt wird, so dass sie wieder bis an den Rand der Blutscheibe vorrückt.

Die mit einem Ruck erfolgende starke Volumensvergrößerung, welche von dem Erblässen der Blutscheibe begleitet ist, hat ihren Grund offenbar darin, dass die Permeabilität des Blutkörperchens für die umgebende Lösung plötzlich stark zunimmt.<sup>1)</sup>

Die Wirkung des sich dabei entwickelnden Binnendruckes auf die äussere Form der Blutzelle ist beim Salamander und Frosch verschieden.

Bei den Blutkörperchen des Salamanders bauchen sich die Zellwände beiderseits stark vor. Bei denen des Frosches können sie es jedenfalls nicht in ganzer Ausdehnung, da sie in der Mitte mit der Kernoberfläche verklebt sind. Die Volumensvergrößerung kann nur an dem ringförmigen Gürtel von Zellsubstanz zum Ausdruck kommen, welcher den Kern umgibt. Hier könnte sie ausschliesslich eine Zunahme des Quer- bzw. Dicken- durchmessers bewirken, was eine starke Aufwulstung der Blutscheibe rings um den Kern zur Folge haben würde.

Die zahlreichen der Quere nach ausgespannten Fäden, welche die gegenüberliegenden Zellwände miteinander verbinden, verhindern aber, dass diese sich soweit voneinander entfernen, wie es dem erhöhten Turgor entspricht. Es wird daher ein stärkerer Druck in der Richtung gegen den Rand ausgeübt. Dieser Druck verursacht es, dass die Blutscheibe sich im Längen- und Breiten- durchmesser erweitert, wobei der Randleifen, welcher mit der Niederschlagsmembran verklebt ist, eine passive Dehnung erleiden muss.

Nach dem Eintritt der Erweiterung haben Wachstum und Dehnbarkeit der Niederschlagsmembran ihr Ende erreicht. Eine eventuelle weitere Steigerung des Binnendruckes muss daher ein Platzen der Membran zur Folge haben.

## 2. Über Formänderungen infolge der Wirkung von Ammoniakdämpfen.

Die Wirkung von Ammoniakdämpfen auf die roten Blutkörperchen von Amphibien ist meines Wissens mikroskopisch bis-

<sup>1)</sup> Gleichzeitig tritt auch Exosmose des Blutfarbstoffes ein.

her erst ein einziges Mal, von Lankester (1871, S. 376), studiert worden. Lankester bediente sich zu seinen Versuchen, welche er am Froschblut anstellte, einer von ihm modifizierten Schweigger-Seidelschen Gaskammer, durch welche Ammoniakdämpfe hindurchgeleitet wurden.

Seine ersten Beobachtungen, die er im Sommer 1870 machte, ergaben, dass die Blutkörperchen des Frosches bei Anwendung von starkem Ammoniakdampf sofort kugelig wurden und sich alsbald gänzlich auflösten. Wurde Ammoniakdampf durchgeleitet, welcher gerade noch durch den Geruch wahrnehmbar war, traten merkwürdige, in die Länge gezogene, zugespitzte und dreieckige Formen auf. Wenn das Gas langsam verstärkt wurde, nahmen die Blutkörperchen allmählich eine kugelige Form an. Dann wurde die Kugel immer kleiner und gab plötzlich die Farbe ab. Es blieb ein blasses, unregelmässiges „Stroma“ zurück mit einem grossen hellen Kern, der über seine normale Grösse angeschwollen war; dieses wurde bei weiterer Verstärkung des Ammoniakdampfes vollständig aufgelöst.

Als nun Lankester die Versuche mit schwachem Ammoniakdampf im ersten Frühjahr des folgenden Jahres wiederholte, vermochte er zu seiner Überraschung die früher beobachteten Veränderungen in der Gestalt der roten Blutkörperchen nicht wieder zu erhalten; im Sommer jedoch gelang es ihm. Im Frühjahr dagegen und in einigen Fällen auch im Sommer ergab die Einwirkung von sehr schwachem Ammoniakdampf auf Froschblut drei verschiedene Wirkungstypen, welche in Bezug auf ihr Auftreten von sehr geringen Unterschieden in der Menge und Stärke des zugeleiteten Dampfes und dem Zustand der Blutkörperchen selbst abhängig zu sein schienen.

Die erste Veränderung, welche am häufigsten erhalten wurde, bestand darin, dass die Blutkörperchen lappige Formen annahmen. Die Lappen zeigten die Tendenz, sich in mannigfacher Weise zusammenzuziehen und sandten lange, unregelmässige Fortsätze aus.

Die zweite Wirkung gleicht nach Lankester derjenigen der Borsäure, wie sie von Brücke beschrieben wurde. Der gefärbte Inhalt der Blutkörperchen (das Zooid von Brücke) zieht sich kräftig zusammen und trennt sich von der dichten Oberflächenschicht (dem Oikoid); jedoch wird er in keiner Weise granuliert, sondern bleibt vollständig klar und homogen.



Der dritte Typus der Ammoniakwirkung kam an einigen Körperchen zur Beobachtung, welche zuerst Neigung bekundeten, sich in der Richtung des zweiten Typus zu entwickeln, indem ihr Zooid sich teilweise zusammenzog; anstatt jedoch dabei zu beharren, begannen von den Rändern der Körperchen und ihrer zusammengezogenen Zooide Partikelchen sich abzulösen, welche Molekularbewegung zeigten und fortschwammen.

Aus den mitgeteilten Beobachtungen möchte Lankester entnehmen, dass die Wand der Froschblutkörperchen in Ammoniak leicht löslich ist, und zwar unter bestimmten physiologischen Bedingungen leichter als unter anderen. — Er erklärt schliesslich, dass die Wirkung des Ammoniaks es verdiene, in einer mehr methodischen Weise untersucht zu werden.

Um über den Konzentrationsgrad des angewendeten Ammoniaks exaktere Angaben machen zu können, bin ich selbst bei einer Nachprüfung in der Weise verfahren, dass ich die käufliche konzentrierte Ammoniaklösung (mit ca. 25 Proz. Ammoniak) in bestimmtem Verhältnis mit Wasser verdünnte und den Dampf, der aus einer abgemessenen Menge der Mischung aufstieg, auf die Blutkörperchen wirken liess. Und zwar gab ich jedesmal ca. 6 Tropfen der Mischung in eine Böttchersche feuchte Kammer, welche aus einem 5 mm hohen, dickwandigen Glasring bestand (innerer Durchmesser 18 mm), der auf einem Objektträger aufgekittet war und oben mit Hilfe von Vaseline durch ein Deckglas geschlossen wurde, an dessen Unterseite das Blut gebracht war.

Meine Untersuchung wurde an dem Blut von Frosch (*Rana esculenta*) und Feuersalamander ausgeführt. Es ergab sich dabei, dass Ammoniakdampf eine höchst eigentümliche Wirkung auf den Randreifen der roten Blutkörperchen besonders des Salamanders ausübt.

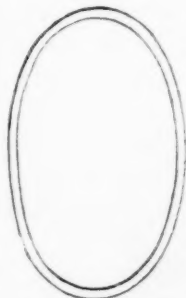


Fig. IX a.



Fig. IX b.

**Salamander.** Wenn man rote Blutkörperchen des Salamanders den Dämpfen aussetzt, welche von einigen Tropfen einer Mischung von 1 Teil Ammoniak und 20 bis 40 Teilen Wasser aufsteigen, so beobachtet man, dass die beiden Längshälften des Randreifens sich spiralig umeinander herumwickeln. Der Randreifen geht aus einem Zustand wie in Fig. IXa in einen solchen wie in Fig. IXb oder in einen noch stärker gedrehten über.

Es fragt sich, auf welche Weise diese eigenartige Umformung bewirkt werden kann.

Wenn man einem Kautschukband eine Biegung erteilt (Fig. Xa) und nun eine Torsion hinzufügt, so erhält man, gleich nach dem in Fig. Xb gezeichneten Zwischenstadium, eine Schleife (Fig. Xc). Ein geschlossener Kautschukreifen nimmt bei Torsion (um  $2 \cdot 360^\circ$ ) 8-Form an; wenn man mit der Torsion fortfährt, dreht er sich strickförmig zusammen (Fig. IX b).



Fig. Xa.



Fig. Xb.



Fig. Xc.

Auch die Zusammendrehung des Randreifens kann kaum auf eine andere Weise zustande kommen als dadurch, dass er sich unter dem Einfluss der Ammoniakdämpfe tordiert. Die Möglichkeit für das Auftreten einer solchen Torsion muss durch bestimmte, noch zu eruierende Strukturverhältnisse des Randreifens gegeben sein.

Mit dieser Umformung des Randreifens geht eine Zerfällung der Zellsubstanz in zwei oder drei Portionen einher, in eine grosse, welche den Kern einschliesst und eine oder zwei kleinere Portionen.

Im einzelnen verläuft die Erscheinung, innerhalb weniger Minuten, etwa folgendermassen.

Man hat zunächst in Flächenansichten der Blutzellen den Eindruck, als wenn an dem einen Pol eine Zuspitzung auftritt (Fig. XIa). Die diesem Pol benachbarten Teile des Randreifens biegen sich, offenbar unter dem Einfluss einer Torsion, nach

entgegengesetzten Seiten aus ihrer Ebene heraus und in eine Lage wie in Fig. Xb hinein. Gleich darauf tritt eine Schleife hervor (Fig. XIb).

Die Umformung des Randreifens macht Umlagerungen des Protoplasmas erforderlich. Diese gehen aber, augenscheinlich

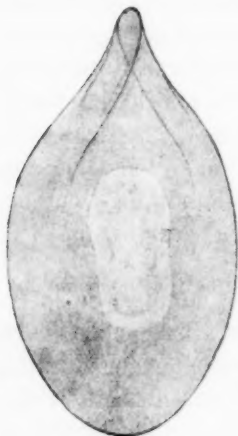


Fig. XIa.

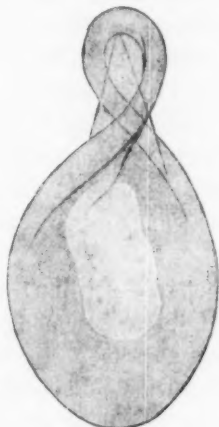


Fig. XIb.



Fig. XIc.



Fig. XI d.



Fig. XIe.

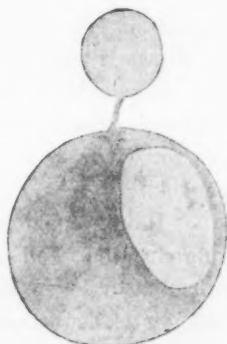


Fig. XI f.

Fig. XIa—f. Rote Blutkörperchen vom Salamander unter der Einwirkung des Dampfes einer schwachen Ammoniaklösung (1 Teil Ammoniak auf 25 Teile Wasser). Sechs aufeinanderfolgende Stadien (von sechs verschiedenen Zellen.)

infolge der zähflüssigen Beschaffenheit des Protoplasmas, nur langsam und unter Faltenbildung vonstatten.

Von dem Augenblick an, wo die Schenkel der Randreifenschleife sich aneinander gelegt haben, beginnt das Protoplasma sich an der Oberfläche zu glätten. Wahrscheinlich hat es unter der fortdauernden Einwirkung des Ammoniakdampfes eine flüssigere Konsistenz angenommen. Der Randreifen, der bisher nur an der von ihm verursachten Wulstung erkennbar war, wird nunmehr im Innern des Protoplasmas, soweit er nicht im Rande desselben liegt, direkt sichtbar (Fig. XIc). Gleichzeitig treten im Protoplasma kleine, stark glänzende Körner oder Vakuolen auf, welche vielfach an den sichtbaren Teilen des Randreifens entlang oder parallel zu ihnen angeordnet sind (in der Figur nicht mitgezeichnet).

In der Folge geht die Drilling des Randreifens ununterbrochen weiter. Auf die erste Kreuzung folgt alsbald eine zweite (Fig. XIId) und weiterhin noch mehrere, welche sich gegen die Mitte zu anschliessen. Dabei wickeln die beiden Randreifenhälften sich fester umeinander herum, so dass sie schliesslich einen soliden Strang bilden (Fig. XIe).

Es ist klar, dass diese Zusammendrehung des Randreifens die Form des Protoplasmas weiter beeinflussen muss. Diejenige Menge Zellsubstanz, welche in der zuerst entstandenen kleinen Schleife ausgespannt ist, trennt sich von der Hauptmasse ab. Letztere unterliegt in Bezug auf ihre Gestalt nicht mehr der Einwirkung des Randreifens, sondern allein derjenigen der Oberflächenspannung. Sie zieht sich daher, um die von ihr eingeschlossene Öse des Randreifens herum, zusammen, wobei der Abstand zwischen ihr und der kleinen Zellsubstanzportion immer grösser wird; es entsteht das Bild, welches ich in Fig. XIe wieder gegeben habe.

Häufig sieht man, wie in letzterer Figur, dass von dem aufgedrehten Teil des Randreifens zwischen den beiden Zellsubstanzportionen eine Menge winziger Tröpfchen von hämoglobinhaltiger Zellsubstanz sich abtrennen, welche Molekularbewegung zeigen und fortschwimmen. Diese Erscheinung kommt wahrscheinlich folgendermassen zustande. Zwischen den beiden Hälften des Randreifens, welche anfangs nur locker umeinander herumgewunden sind, bleibt zunächst noch eine geringe Menge Zell-

substanz ausgespannt zurück. Diese wird später mit dem Engerwerden der Wicklung hervorgepresst und kann dann in Form der beschriebenen Tröpfchen frei werden.

Nach dem in Fig. XIe gezeichneten Stadium vergrössern die beiden Zellsubstanzportionen an den Enden des zusammengedrehten Randeifens ihr Volumen durch Quellung und nehmen Kugelform an. Dabei wird der Strang, welcher sie verbindet, immer kürzer, sei es, indem er sich stärker dreht oder indem er zusammenschrumpft. Auf diese Weise werden die Zellsubstanzkugeln einander immer mehr genähert (Fig. XI f). Schliesslich berühren sie sich und fliessen zu einer einzigen zusammen. Diese gibt einige Augenblicke später ihr Hämoglobin ab; gleichzeitig erfährt der Kern eine starke Aufquellung, wobei er häufig aus der sich entfärbenden Zellsubstanz austritt.

Neben der im vorstehenden geschilderten Verlaufsart beobachtet man in häufig sogar zahlreicheren Fällen eine andere, bei welcher anfangs an beiden Polen der Blutscheibe eine anscheinende Zuspitzung und weiter eine Schleifenbildung eintritt. Die beiden Querhälften des Randeifens machen jede den in Fig. X dargestellten Formenwandel durch, wobei sich die benachbarten Quadranten nach entgegengesetzten Seiten aus ihrer Ebene herausbiegen. Der Randeifen dreht sich sehr schnell zu einem Strang zusammen. Die Zellsubstanz wird in drei Portionen zerfällt (Fig. XII), welche schliesslich wieder miteinander zusammenfliessen.

Im einzelnen braucht diese Verlaufsart nicht geschildert zu werden.

Bringt man in die feuchte Kammer eine stärkere Ammoniakmischung, welche 1 Teil 25proz. Ammoniaklösung auf 6 bis 10 Teile Wasser enthält, so bleibt die Zusammendrehung des Randeifens zu einem Strang aus. Man sieht, dass die Blutscheibe sich in der Flächenansicht ebenso wie bei Anwendung schwacher Ammoniaklösung an dem einen Pol zuspitzt (Fig. XIII a). Eine Wulstung der Oberfläche

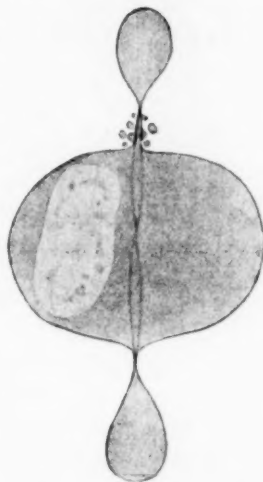


Fig. XII.

wie in Fig. XIIa tritt aber meistens nicht hervor; das Protoplasma scheint den Bewegungen des Randreifens rascher zu folgen, was darauf hinweist, dass es sehr schnell eine mehr flüssige Konsistenz angenommen hat. Die Zuspitzung ist mit einer Längsstreckung der Blutzelle, unter gleichzeitiger Verkürzung ihres Querdurchmessers, verbunden.

Unmittelbar darauf rundet sich der zugespitzte Pol wieder ab. Im selben Augenblick werden im Innern der Blutzelle der Randreifen (Fig. XIIIb) und daneben eine Anzahl glänzender Körner oder Vakuolen sichtbar. Letztere sind in Fig. XIIIb nicht mitgezeichnet. Der Randreifen besitzt die Form einer 8, deren beide Schleifen ungefähr gleichgross sind. Die sich überkreuzenden Schenkel berühren sich jedoch nicht, sondern sind durch den

Kern, welcher zwischen ihnen eingeklemmt liegt, voneinander getrennt. Die Gestalt der Zelle ist die durch den Randreifen bedingte.

Wenn man sich nicht sehr beeilt, trifft man

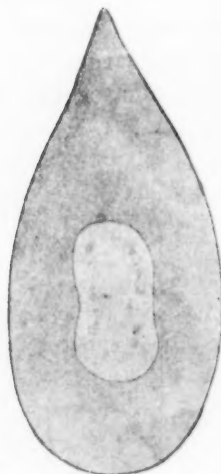


Fig. XIII a.



Fig. XIII b.



Fig. XIII c.

Fig. XIIIa—c. Rote Blutkörperchen vom Salamander unter der Einwirkung des Dampfes einer Ammoniakmischung, welche 1 Teil konzentrierte Ammoniaklösung auf 10 Teile Wasser enthält. Drei aufeinanderfolgende Stadien (von drei verschiedenen Zellen).

bei der Einstellung des Präparates alle Blutzellen bereits auf dem zuletzt beschriebenen Stadium (Fig. XIII b) an.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> In einer Anzahl von Zellen tritt anfangs eine Zuspitzung der Blutscheibe an beiden Polen und Hand in Hand damit eine stärkere Längsstreckung ein. Auf dem der Fig. XIII b entsprechenden Stadium überkreuzen sich die beiden Längshälften des Randreifens an zwei Stellen. Der weitere Verlauf ist wie oben beschrieben.



Auch dieses Stadium bleibt nur kurze Zeit bestehen; dann nimmt die Blutzelle Kugelform an. Dabei wird der Randreifen wieder unsichtbar (Fig. XIII c).

Die entstehenden Kugeln haben einen erheblich kleineren Durchmesser als diejenigen, welche bei Wasserzusatz auftreten. Nichtsdestoweniger mag es sein, dass das Kugeligwerden der Blutkörperchen bei der Einwirkung stärkerer Ammoniaklösung mit einer Quellung einhergeht. Dass diese aber die Ursache für die Entstehung der Kugeln abgibt, ist mir unwahrscheinlich. Ich möchte vielmehr glauben, dass die Zelle gezwungen wird, Kugelform anzunehmen, weil der Randreifen auf dem Stadium der Fig. XIII b seine Festigkeit einbüsst und daher nicht mehr imstande ist, der Oberflächenspannung Widerstand zu leisten.

Bald nachdem die Blutzelle kugelig geworden ist, erblasst sie; gleichzeitig quillt der Kern so stark auf, dass seine Durchmesser sich ungefähr auf das Doppelte verlängern.

Die Dämpfe von einigen Tropfen konzentrierter Ammoniaklösung oder solcher, die nur mit 1—3 Teilen Wasser verdünnt ist, bewirken, dass die roten Blutkörperchen sofort kugelig werden. Im Zelleib tritt ein reichlicher körniger Niederschlag auf.

Der Kern bläht sich auf, noch bevor der Zelleib sein Hämoglobin abgegeben hat.

---

Frosch. Verwendet man Froschblut zur Untersuchung, so findet man, dass auch der Dampf schwacher Ammoniaklösung (1 Teil 25proz. Ammoniaklösung auf 20—40 Teile Wasser) hier keine so ausgesprochenen Erscheinungen am Randreifen wie beim Salamanderblut hervorruft.

In Flächenansichten hat man zunächst wieder den Eindruck, als wenn der eine Pol sich zuspitzt. Die Zuspitzung kommt in derselben Weise wie bei den Blutkörperchen des Salamanders durch Torsion des Randreifens zustande. Die Torsion geht aber in den meisten Fällen nicht über das Stadium der Fig. XIV hinaus, auf welchem die ganze Blutscheibe eine windschiefe Form angenommen hat.

In der Folge fällt zunächst auf, dass an der Peripherie des Kernes glänzende Körner oder Vakuolen auftreten. Gleichzeitig

nehmen Längen- und Breitendurchmesser der Blutscheibe ab. Der den Kern umgebende Zellsubstanzring wulstet sich auf, so dass der Kern, welcher vorher eine zentrale Erhöhung der Blutscheibe bildete, vertieft zu liegen kommt. Allmählich schliesst sich das Protoplasma von allen Seiten her über den Kern zusammen; das Blutkörperchen nimmt Kugelgestalt an.



Fig. XIV.

Es ist möglich, dass das Kugeligerwerden der Blutkörperchen auch in diesem Falle auf eine eintretende Erschlaffung des Randreifens zurückzuführen ist.

Schliesslich erblasst die gefärbte Kugel unter gleichzeitiger Aufquellung des Kernes.

In einem Teil der Fälle spitzen sich beide Pole zugleich oder nacheinander zu, wobei sich die benachbarten Quadranten des Randreifens nach entgegengesetzten Seiten aus der Ebene herausbiegen. Dadurch entsteht das Bild der Fig. XV; die Blutscheibe besitzt in der Flächenansicht eine rhombische Form. Weiter verläuft der Prozess wie oben geschildert.



Fig. XV.

Die Vorgänge, welche man bei höheren Konzentrationen des Ammoniakdampfes beobachtet, stimmen mit den bei den Blutkörperchen des Salamanders beschriebenen überein; jedoch wird der Randreifen auf demjenigen Stadium, welches der Fig. XIIIb entspricht, nicht erkennbar.

Die an den Froschblutkörperchen auftretenden Veränderungen, welche ich im vorstehenden beschrieben habe, sind offenbar dieselben, welche Lankester im Sommer 1870 vor sich gehabt hat. Seine „in die Länge gezogenen, dreieckigen oder zugespitzten Formen“ entsprechen augenscheinlich meiner Fig. XIV. Dass die kugelig gewordenen Blutkörperchen, bevor sie ihr Hämoglobin verlieren, kleiner werden, wie Lankester angibt, kann ich allerdings nicht bestätigen.

Die weiteren Beobachtungen, welche Lankester hauptsächlich im Frühjahr 1871 gemacht hat, weichen von seinen eigenen früheren erheblich ab. Lankester möchte dies darauf

zurückführen, dass der Zustand der Blutkörperchen in den verschiedenen Jahreszeiten ein verschiedener sei. Ich habe aber gefunden, dass wenigstens ein Teil der weiteren von Lankester beobachteten Erscheinungen regelmässig dann auftritt, wenn der Blutstropfen in zu dünner Schicht ausgestrichen wird. Alle Blutkörperchen nämlich, welche irgendwie am Deckglas anhaften (dazu gehören auch diejenigen, welche bei grösserer Schichtdicke an den Rändern liegen), lassen die typische Ammoniakwirkung nicht zustande kommen, nehmen vielmehr lappige Formen an oder besetzen sich mit Kügelchen, welche sich abschnüren. Solche Bilder dagegen, wie man sie durch Borsäure erhält (welche mit den Hünefeld-Hensenschen Bildern übereinstimmen), habe ich bei Einwirkung von Ammoniak niemals auftreten sehen.

---

Schliesslich sei bemerkt, dass man dieselben Wirkungen, welche man durch Ammoniakdampf erhält, auch dadurch erzielen kann, dass man Blut und Ammoniaklösung zusammen eindeckt. Zusatz von Kalilauge dagegen ruft solche Erscheinungen nicht hervor.

Fast immer finde ich einzelne Formen von Blutkörperchen, wie Fig. XIV und XV, wenn ich von Amphibienblut, welches in hypertotonischer Zuckerlösung suspendiert ist, ein mikroskopisches Präparat herstelle und nach einer Anzahl von Stunden untersuche.

### 3. Über Formänderungen, welche durch Quellung des Kerns hervorgerufen werden: sogenannte Hünefeld-Hensensche Bilder.

Von Hensen ist 1862 beschrieben worden, dass nach Behandlung mit Zuckerlösung der Inhalt der roten Blutkörperchen des Frosches sich von einer Wandschicht zurückzieht; er erscheint entweder in Form eines rundlichen Klumpens oder zu einer sternartigen Figur zusammengeballt, deren Zacken bis an den Rand des Körperchens reichen.

Ähnliche Bilder hatte schon vorher (1840) Hünefeld durch Behandlung mit kohlensaurem Ammoniak und Salmiak erhalten. Man bezeichnet sie daher gewöhnlich als Hünefeld-Hensensche Bilder. Sie machen den Eindruck, als wenn eine Plasmolyse vorliegt. Mit diesem Namen hat man folgende Erscheinung

belegt. Wenn man lebende pflanzliche Zellen in Zucker- oder Salzlösungen bringt, welche eine gewisse Konzentration überschreiten, so zieht sich das Protoplasma von der Cellulosemembran zurück und auf ein kleineres Volumen zusammen, indem es Wasser an die umgebende Lösung abgibt. Mit solchen plasmolysierten Pflanzenzellen sind die Hünefeld-Hensenschen Bilder der roten Blutkörperchen besonders von Hamburger (1887 und 1902) in Parallele gestellt worden; von ihm, wie schon von Hensen, werden sie als Beweis für das Vorhandensein einer Membran an der Oberfläche der Blutkörperchen angeführt.

Bringt man pflanzliche Gewebe in Wasser, so dehnt sich das Protoplasma aus; dadurch kann die Cellulosemembran unter Umständen zum Platzen gebracht werden. In Analogie mit diesem Verhalten der Pflanzenzellen sollte man erwarten, dass auch der Inhalt der Blutkörperchen nach Wasserzusatz immer gequollen wäre. Es hat jedoch schon Kneuttinger (1865) gefunden, dass die Hünefeld-Hensenschen Bilder auch bei beschränktem Wasserzusatz auftreten. Diese Tatsache ist vielfach bestätigt worden. Kollmann (1873) und neuerdings Hamburger (l. c.) haben versucht, sie zu erklären. Nach Kollmann soll ein Fadengerüst des Blutkörperchens, nach Hamburger der ganze Inhalt desselben bei beschränkter Wasseraufnahme gerinnen und infolge davon zusammenschrumpfen.

Dass die angeführten Erklärungen für die Entstehung der Hünefeld-Hensenschen Bilder richtig seien, ist verschiedentlich bezweifelt worden, ohne dass man jedoch eine bessere dafür an die Stelle gesetzt hätte. Denn auch ein anderer Erklärungsversuch, welcher von Brücke herrührt und von Rollet in wenig veränderter Form übernommen worden ist, lässt sich unschwer als verfehlt erweisen.

Brücke (1867) hat die Hünefeld-Hensenschen Bilder durch Einwirkung von 2proz. Borsäure erhalten. Er stellt sich vor, dass das Blutkörperchen aus zwei Teilen besteht: 1. aus einer porösen, farblosen Masse, welche nach aussen von glatter Oberfläche begrenzt ist, und 2. aus einer Substanz, welche in den Zwischenräumen der porösen Masse liegt, das Hämoglobin enthält und mit dem Kern zusammen ein Ganzes bildet. Die farblose, poröse Masse nennt Brücke Oikoid, das übrige zusammen Zooid. Die Hünefeld-Hensenschen Bilder kommen nach ihm

dadurch zustande, dass das Zooid sich vollständig oder teilweise vom Oikoid zurückzieht. Die Ursache dieser Zurückziehung, sagt Brücke, werde vielleicht noch lange dunkel bleiben.

Rollet (1900) unterscheidet ebenfalls zwei geformte Substanzen, ein hyalines, schwammartiges Stroma und ein durch Hämoglobin gefärbtes, in den Räumen des Stroma verteiltes Endosoma. Er lässt die Hünefeld-Hensenschen Bilder dadurch entstehen, dass das Endosoma ganz oder teilweise aus den Räumen des Stroma verdrängt wird: bei Wasserzusatz soll dies dadurch geschehen, dass das Stroma quillt.

Der Wahrheit am nächsten ist v. Ebner (1902, S. 742) gekommen, nach welchem eine „eigenartige Formänderung“ vorliegt, „die wesentlich eine Quellung des mittleren Teiles des Blutkörperchens unter Heranziehung der peripheren Teile des Hämoglobins ist, während der äussere Teil der Scheibe der Quellung relativ Widerstand leistet“.

Ich selbst habe die Entstehung der Hünefeld-Hensenschen Bilder an den roten Blutkörperchen des Salamanders genauer studiert.

Ich verfahre dabei in der Weise, dass ich einige Tropfen Salamanderblut in ca. 15 ccm einer ca. 12proz. Rohrzuckerlösung hineinlaufen lasse. Dann schüttele ich und warte, bis die roten Blutkörperchen sich am Boden abgesetzt haben. Von dem Bodensatz bringe ich etwas (mit Hilfe einer Pipette) unter das Mikroskop.

Ich sehe dann nach einigem Warten, wie die Oberfläche der roten Blutzellen sich mit zahlreichen kleinen Fältchen bedeckt. Der Kern ist anfangs noch ziemlich unverändert. Später beginnt er mehr und mehr anzuschwellen. Von einem bestimmten Augenblick an erscheint er nicht mehr weisslich, sondern in der Farbe des Hämoglobins. Gleichzeitig beginnt die Blutscheibe, deren runzlig gewordene Oberfläche sich inzwischen wieder geglättet hat, blasser zu werden. Die Volumzunahme des Kernes geht, häufig rapide, weiter. Die Blutscheibe erblasst vollständig: nur rund um den Kern erhält sich vielfach noch eine Zeitlang eine ganz schmale Zone hämoglobinhaltiger Substanz, von welcher zuweilen radiär verlaufende Strahlen peripherwärts abgehen. An

der Peripherie der Blutscheibe tritt der Randleifen deutlich hervor; zwischen ihm und der gefärbten Inhaltskugel (d. i. dem hämoglobingefärbten Kern, welcher noch von einer schmalen Zone hämoglobinhaltiger Zellsubstanz umgeben ist) wird eine zarte, glashelle Membran sichtbar. Der Randleifen liegt im Umschlagsrand der Membran von der einen auf die andere Seite. In Kantenansichten sieht man, dass die beiden Membranblätter zwischen dem Randleifen und der Inhaltskugel fast unmittelbar aufeinander liegen. In dem Fall, dass von der den Kern umgebenden Zone hämoglobinhaltiger Substanz radiär verlaufende Strahlen abgehen, sind diese in nach aussen geschlagenen Falten der Membran gelegen.

Nach meiner Meinung ist hierbei folgendes vor sich gegangen. Die 12proz. Zuckerlösung übt eine schädliche Wirkung aus. An der Oberfläche des Blutkörperchens entsteht dann eine Niederschlagsmembran, welche die übrige Zellsubstanz vor dem direkten Einfluss der Zuckerlösung zu schützen sucht, welche aber nicht zu verhindern vermag, dass das Blutkörperchen abstirbt.

Mit dem eintretenden Tod der Zelle gehen nun im Kern chemische Metamorphosen vor sich, welche bewirken, dass er stark quellbar wird; die Folge davon ist, dass er fast die gesamten Substanzen des Zelleibs aufsaugt. In der gefärbten Inhaltskugel der Hünefeld-Hensenschen Bilder haben wir der Hauptsache nach den gequollenen, mit der gefärbten Zellsubstanz imbibierten Kern des Blutkörperchens vor uns.

Die Niederschlagsmembran an der Zelloberfläche würde der Zellsubstanz, wie sie vom Kern aufgesogen wird, folgen und über dem aufquellenden Kern zusammenfallen, wenn sie nicht durch den Randleifen gespannt gehalten würde; das Vorhandensein des Randleifens ist also für das Zustandekommen der Hünefeld-Hensenschen Bilder sehr wesentlich.

Nachdem der Zustand der Hünefeld-Hensenschen Bilder erreicht ist, kommt der Quellungsprozess durchaus nicht immer zum Stillstand. In vielen Fällen vergrößert der Kern sich immer weiter, hebt die beiden Membranblätter voneinander ab und kommt schliesslich mit dem Randleifen in Berührung. Es ist klar, dass dieser Teil des Quellungsprozesses auf Kosten der umgebenden Zuckerlösung vor sich gehen muss.



Auf die gleiche Ursache, auf die Saugwirkung des quellenden Kerns, ist die Entstehung der Hünefeld-Hensenschen Bilder bei Wasserzusatz zurückzuführen; hier aber geht ihr in der Regel ein merkwürdiger Wandel in der äusseren Form des Blutkörperchens voraus.

Die Erscheinungen, welche man bei vorsichtigem Wasserzusatz beobachten kann, sind folgende:

Das rote Blutkörperchen schwillt auf; es wird zuerst ellipsoidisch, sodann kugelig. Bei sehr langsamer Wasserwirkung treten eckige Zwischenformen auf (Fig. XV b). Auch der ellipsoidische Kern im Innern quillt und nimmt Kugelgestalt an. Während die Plasmakugel sich fernerhin wenig vergrössert, nimmt der Durchmesser der Kernkugel rapide zu (Fig. XV c). Dabei beobachtet man, wie der Kern von einem bestimmten Augenblick an plötzlich die Farbe des Hämoglobins annimmt. Da die Zellsubstanz ebenso gefärbt bleibt, ist der Kern von nun an nicht mehr oder nur noch eben zu erkennen (Fig. XV d).

Nach einigen Augenblicken ereignet sich dann das sonderbare, dass das kugelig gewordene Blutkörperchen sich plötzlich, mit einem Ruck, wieder zu einer elliptischen Scheibe umgestaltet; diese ist aber in der Mitte durch den aufgequollenen Kern sehr erheblich und in grosser Ausdehnung verdickt (Fig. XV e). Darauf sieht man, wie sich die gefärbte Zellsubstanz zuerst an den kurzen, später auch an den langen Seiten der Scheibe aus den Randpartien auf die Mitte, wo der gequollene Kern liegt, zurückzieht. In den Randpartien wird in immer breiterer Ausdehnung eine zarte, glashelle Membran sichtbar, an deren Peripherie der Randeifen gelegen ist (Fig. XV f—i). In Seitenansichten erkennt man, dass die beiden Blätter der Membran in demselben Maß, wie der Inhalt zwischen ihnen herausweicht, einander immer näher und schliesslich aufeinander zu liegen kommen (Fig. XV k). Die Zellsubstanz zieht sich allerdings aus dem Rande der Scheibe nicht sofort von allen Stellen gleichmässig zurück, sondern so, dass anfangs radiär gerichtete Einschnitte auftreten. Zwischen diesen liegen hämoglobin-gefärbte Streifen, welche dadurch bedingt werden, dass an diesen Stellen die Membranblätter in Falten nach aussen geschlagen sind, in denen die gefärbte Zellsubstanz sich zunächst noch hält. Die Streifen formen sich weiter in ebensolche Zacken um, deren Spitzen an der Peripherie am Randeifen liegen (Fig. XV f—i).



Fig. XV a.



Fig. XV b.



Fig. XV c.

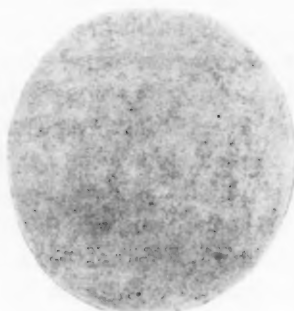


Fig. XV d.



Fig. XV e.

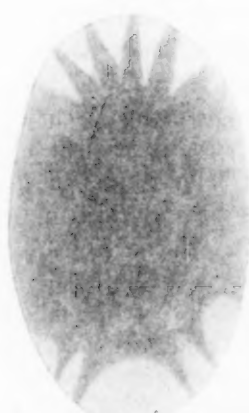


Fig. XV f.

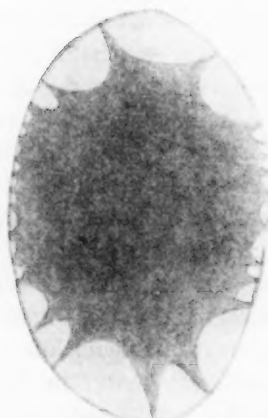


Fig. XV g.

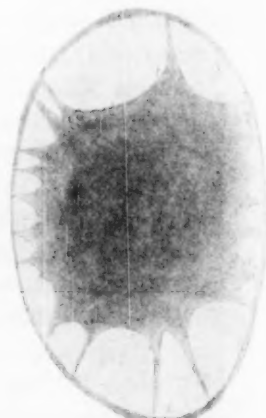


Fig. XV h.

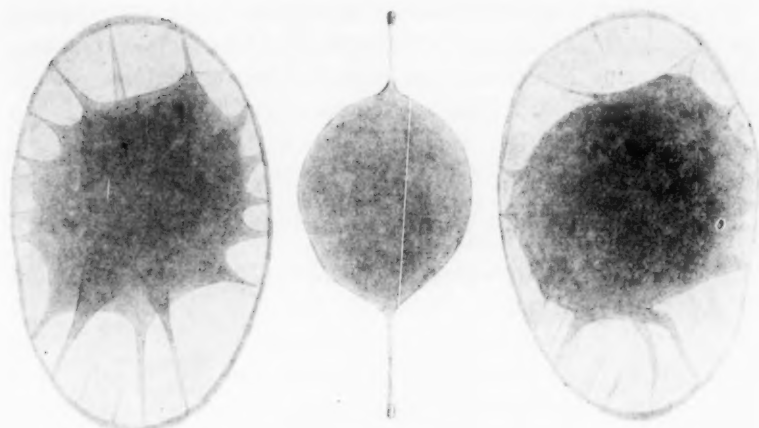


Fig. XV i.

Fig. XV k.

Fig. XV l.

Fig. XV a. Rotes Blutkörperchen von Salamandra in Flächenansicht; Fig. XV b Konturen von 4 „eckigen Zwischenformen“, wie sie im Beginn einer sehr langsamen Wasserwirkung auftreten; Fig. XV c—i verschiedene aufeinanderfolgende Stadien der Wasserwirkung, an einem und demselben Blutkörperchen beobachtet; Fig. XV k Kantenansicht eines Blutkörperchens wie in Fig. XV i; Fig. XV l dasselbe Blutkörperchen wie in Fig. XV i nach weiteren 20 Minuten.

Schliesslich aber wird die gefärbte Substanz auch aus den Membranfalten herausgezogen; die Zacken verschwinden, die Membranfalten sinken zusammen (Fig. XV l).

Es erhebt sich nun die Frage, wie die beschriebenen Erscheinungen zu erklären sind.

Die Blutkörperchen nehmen, wenn das Plasma, in welchem sie schwimmen, mit Wasser verdünnt wird, Wasser auf, und zwar so lange, bis der anfangs höhere osmotische Druck in ihrem Innern dem osmotischen Druck der umgebenden Flüssigkeit gleich geworden ist. Dabei werden sie kugelförmig, weil die Kugel derjenige Körper ist, welchem bei grösstem Volumen die kleinste Oberfläche zukommt. Da der Durchmesser der Kugel kleiner ist als der Längsdurchmesser der Scheibe, muss der Randraifen beim Übergang der Zelle in die Kugelform deformiert werden. Seine Elastizität widerstrebt aber dieser Deformation. Er würde daher an den Polgegenden der Scheibe aus dem Protoplasma austreten, wenn er nicht durch die Oberflächenspannung zurückgehalten würde, welche wirkt, als wenn sich an der Oberfläche eine Art elastischer Haut befände.

Nachdem nun die Blutzelle kugelig geworden ist, beginnt, wie ich annehme, an ihrer Oberfläche eine histologisch trennbare Membran, eine Niederschlagsmembran sich auszubilden. Es ist dieselbe Membran, welche auf einem folgenden Stadium in die Erscheinung tritt. Die Annahme, dass sie schon jetzt (auf dem Stadium der kugeligen Zelle) sich zu bilden beginnt, ist notwendig, um erklären zu können, warum die Zelle aus der kugeligen zur Scheibenform zurückkehrt.

Mit dem Auftreten dieser Membran ändert sich nämlich die Oberflächenspannung.

Zum Beweis dafür kann ich mich auf die folgende Beobachtung von Van der Mensbrugghe beziehen. Es ist bekannt, dass eine Ölmasse, in ein Wasser-Alkoholgemisch von gleichem spezifischen Gewicht hineingebracht, sich infolge der Oberflächenspannung zu einer Kugel gestaltet. Van der Mensbrugghe (1887) beobachtete nun, wie eine solche Ölkugel, welche seit längerer Zeit in dem Wasser-Alkoholgemisch schwebte, allmählich eine unregelmässige Form annahm. Gleichzeitig bildete sich, wahrscheinlich infolge einer chemischen Einwirkung, an der Trennungsfläche beider Flüssigkeiten eine immer deutlicher werdende Haut aus. Beide Erscheinungen gehören eng zusammen. Das Öl kann die Kugelgestalt verlieren, weil die Oberflächenspannung infolge der Bildung einer festen Haut gleich Null geworden ist.

Auch in unserem Fall muss das Auftreten einer Niederschlagsmembran an der Oberfläche der kugelig gewordenen Blutzelle eine Erniedrigung bzw. Annullierung der Oberflächenspannung zur Folge haben. Die Oberflächenspannung ist es ja aber, welche den Randreifen zusammengedrückt hält. Lässt sie nach, so kann er die elliptische Gestalt, welche ihm in der Ruhelage zukommt, wieder annehmen.

Bei dieser Rückkehr in die Ruhelage nimmt der Randreifen die Niederschlagsmembran an der Zelloberfläche mit sich und stülpt sie vor. Die Zellsubstanz, welche den gequollenen Kern umgibt, wird durch den seitlichen Druck der Membran zwischen die beiden Blätter derselben hineingetrieben.

Die gleich darauf einsetzende zentripetale Bewegung der Zellsubstanz ist, wie bei der Einwirkung der Zuckerlösung, auf eine von dem quellenden Kern ausgeübte Saugung zurückzuführen; diese hat schon auf dem Stadium der kugeligen Zelle

eine starke Vergrößerung des Kerns zur Folge gehabt; sie geht auch später noch weiter, wenn die Zelle aus der kugeligen zur Scheibenform zurückgekehrt ist, und verursacht dann die Entstehung eines Hünefeld-Hensenschen Bildes.

### Literaturverzeichnis.

- Albrecht, E., 1903: Die Hülle der roten Blutkörperchen, ihre physiologische und pathologische Bedeutung. Sitzgsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München.
- v. Apáthy, St., 1897: Protokollauszug der am 2. April 1897 abgehaltenen naturwissenschaftlichen Fachsitzung der medizinisch-naturwissenschaftlichen Sektion. Sitzgsber. d. med-naturw. Sektion des Siebenbürg. Museumsvereins, Jahrg. 22, II., naturw. Abt.
- Arnold, Jul., 1897: Die korpusculären Gebilde des Froschblutes und ihr Verhalten bei der Gerinnung. Virchows Arch., Bd. 148.
- Auerbach, L., 1890: Über die Blutkörperchen der Batrachier. Anat. Anz., Bd. 5.
- Bergonzini, C., 1890: Contributo allo studio della struttura e delle alterazioni extravasali dei globuli rossi del sangue. Rassegna di Scienze mediche, anno 5.
- Bloch, E., 1901: Beiträge zur Hämatologie. Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 43.
- Böttcher, A., 1866: Untersuchungen über die roten Blutkörperchen der Wirbeltiere. Virchows Arch., Bd. 36.
- Bremer, L., 1895, 1: Über das Paranuclearkörperchen der gekernten Erythrocyten nebst Bemerkungen über den Bau der Erythrocyten im allgemeinen. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch., Bd. 45.
- Derselbe, 1895, 2: Die Identität des Paranuclearkörperchens der gekernten Erythrocyten mit dem Centrosom. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch., Bd. 46.
- Brücke, E., 1867: Über den Bau der roten Blutkörperchen. Sitzgsber. d. kais. Akad. d. Wiss., math.-naturw. Kl., Bd. 56, Abt. 2, Wien.
- Bryce, Th. H., 1904: The Histology of the Blood of the Larva of Lepidosiren paradoxa. Transactions of the R. Society of Edinburgh., Vol. 41, 1903—1906.
- Cianci, C. e Angiolella, G., 1887: Sull' intima struttura dei corpuscoli rossi del sangue. Bolletino della Società di Naturalisti in Napoli, Ser. 1, Vol. 1.
- Cuénot, L., 1859: Etudes sur le sang et les glandes lymphatiques dans la série animale (Première partie: Vertébrés). Archives de Zoologie expérimentale, Sér. 2, T. 7.
- Deetjen, H., 1901: Die Hülle der roten Blutzellen. Virchows Arch., Bd. 165.
- Dehler, A., 1895: Beitrag zur Kenntnis des feineren Baues der roten Blutkörperchen beim Hühnerembryo. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 46.

- Druebin, S., 1893: Über Blutplättchen des Säugetieres und Blutkörperchen des Frosches. Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., Suppl.
- v. Ebner, V., 1902: Köllikers Handbuch der Gewebelehre des Menschen, Bd. 3.
- Fischel, Alfr., 1901: Untersuchungen über vitale Färbung. Anat. Hefte, Abt. I, Heft 52 und 53 (Bd. 16, Heft 3 und 4).
- Fischer, Alfr., 1899: Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasmas. Jena.
- Flemming, W., 1894: Zelle. Ergebnisse d. Anat. u. Entwicklungsgesch., Bd. 3, 1893.
- Fuchs, E., 1877: Beitrag zur Kenntnis des Froschblutes und der Froschlymphe. Virchows Arch., Bd. 71.
- Giglio-Tos, E., 1896: La struttura e l'evoluzione dei corpuscoli rossi del sangue nei vertebrati. Memorie della R. Accademia delle Scienze di Torino, anno 1896—1897.
- Griesbach, H., 1892: Über Plasmastrukturen der Blutkörperchen im kreisenden Blute der Amphibien. Festschrift zum 70. Geburtstage R. Leuckarts.
- Hamburger, H. B., 1887: Über die durch Salz- und Rohrzuckerlösungen bewirkten Veränderungen der Blutkörperchen. Arch. f. Anat. und Physiol., Physiol. Abt.
- Derselbe, 1898: Über den Einfluss von Salzlösungen auf das Volumen tierischer Zellen. Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt.
- Derselbe, 1902: Osmotischer Druck und Ionenlehre, Bd. 1, Wiesbaden.
- Heidenhain, M., 1896: Über die Mikrocentren mehrkerniger Riesenzellen, sowie über die Zentralkörperfrage im allgemeinen. Morphologische Arbeiten, Bd. 7.
- Derselbe, 1899: Struktur der kontraktilen Materie. Erg. d. Anat. u. Entwicklungsgesch., Bd. 8, 1898.
- Derselbe, 1911: Plasma und Zelle. Eine allgemeine Anatomie der lebendigen Masse. II. Lieferg. Jena.
- Hensen, V., 1862: Untersuchungen zur Physiologie der Blutkörperchen, sowie über die Zellennatur derselben. Zeitschr. f. wiss. Zoologie, Bd. 11.
- Hünefeld, F. L., 1840: Der Chemismus in der tierischen Organisation. Leipzig.
- Joseph, H., 1905: Demonstrationsbericht. Verh. d. anat. Ges. in Genf.
- Koepppe, H., 1903: Über das Lackfarbenwerden der roten Blutscheiben. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiologie, Bd. 99.
- Kollmann, J., 1873: Bau der roten Blutkörperchen. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 23.
- Koltzoff, N. K., 1903: Über formbestimmende, elastische Gebilde in Zellen. Biol. Centralbl., Bd. 23.
- Derselbe, 1906: Studien über die Gestalt der Zelle. I. Untersuchungen über die Spermien der Decapoden als Einleitung in das Problem der Zellengestalt. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch., Bd. 67.
- Kneuttinger, G., 1865: Zur Histologie des Blutes. Würzburg.



- Knoll, Ph., 1896: Über die Blutkörperchen bei wechselwarmen Wirbeltieren. Sitzgsber. d. kais. Akad. d. Wiss., math.-naturw. Kl., Bd. 105, Abt. 3, Wien.
- Krause, W., 1876: Allgemeine und mikroskopische Anatomie, Hannover.
- Lankester, E. Ray, 1871: Observations and experiments on the red blood-corpuscle, chiefly with regard to the action of gases and vapours. Quart. Journ. of Micr. Sc., Vol. 11, N. S.
- Lavdowsky, M., 1893: Blut und Jodsäure und der sogenannte Chemotropismus. Zeitschr. f. wiss. Microscopie, Bd. 10.
- Macallum, A. B., 1892: Studies on the blood of Amphibia. Transactions of the Canadian Institute, Vol. 2, 1890—1891.
- Meves, Fr., 1903: Zur Struktur der roten Blutkörperchen bei Amphibien und Säugetieren. Anat. Anz., Bd. 23.
- Derselbe, 1904, 1: Die Hünefeld-Hensenschen Bilder der roten Blutkörperchen der Amphibien. Anat. Anz., Bd. 24.
- Derselbe, 1904, 2: Weitere Beobachtungen über den feineren Bau des Randreifens in den roten Blutkörperchen des Salamanders. Verh. d. anat. Ges. in Jena.
- Derselbe, 1904, 3: Zur Wirkung von Säure auf die roten Blutkörperchen der Amphibien. Anat. Anz., Bd. 25.
- Derselbe, 1904, 4: Über das Auftreten von Deformationen des Randreifens bei den roten Blutkörperchen des Salamanders. Ebenda.
- Derselbe, 1905, 1: Über circumnucleäre Strahlungen in roten Blutkörperchen von Amphibien. Mitt. f. d. Ver. Schlesw.-Holst. Ärzte, Jahrg. 13.
- Derselbe, 1905, 2: Über die Wirkung gefärbter Jodsäure auf die roten Blutkörperchen der Amphibien. Anat. Anz., Bd. 26.
- Derselbe, 1905, 3: Kritische Bemerkungen über den Bau der roten Blutkörperchen der Amphibien. Ebenda.
- Derselbe, 1905, 4: Über die Wirkung von Ammoniakdämpfen auf die roten Blutkörperchen der Amphibien. Anat. Anz., Bd. 27.
- Derselbe, 1906, 1: Eine weitere Methode zur Darstellung der Quermembranen des Randreifens in den Erythrocyten des Salamanders. Anat. Anz., Bd. 28.
- Derselbe, 1906, 2: Zur Kenntnis der Thrombocyten des Salamanderbluts und ihres Verhaltens bei der Gerinnung. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 68.
- Derselbe, 1907, 1: Über Mitochondrien bzw. Chondriokonten in den Zellen junger Embryonen. Anat. Anz., Bd. 31.
- Derselbe, 1907, 2: Die Chondriokonten in ihrem Verhältnis zur Filarmasse Flemmings. Ebenda.
- Derselbe, 1908: Die Chondriosomen als Träger erblicher Anlagen. Cytologische Studien am Hühnerembryo. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 72.
- Derselbe, 1910: Zur Einigung zwischen Faden- und Granulalehre des Protoplasmas. Beobachtungen an weissen Blutzellen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 76.
- Mosso, A., 1887: Die Umwandlung der roten Blutkörperchen in Leucocyten und die Nekrobiose der roten Blutkörperchen bei der Koagulation und Eiterung. Virchows Arch., Bd. 109.

- Müller, H. F., 1889: Zur Frage der Blutbildung. Sitzgsber. d. kais. Akad. d. Wiss. in Wien, math.-naturw. Cl., Bd. 98, Abt. 3.
- Negri, A., 1902: Osservazioni sulla sostanza colorabile col rosso neutro nelle emazie dei vertebrati. Memorie del R. Istituto Lombardo di Scienze e Lettere, Cl. d. Scienze mat. e nat., Vol. 19.
- Nicolas, A., 1896: Sur quelques particularités de structure des érythrocytes nucléés après coloration par l'hématoxyline ferrique. Bibliographie anatomique.
- Overton, E., 1900: Studien über die Aufnahme von Anilinfarben durch die lebende Zelle. Jahrb. f. wiss. Bot., Bd. 34.
- Pfeffer, W., 1877: Osmotische Untersuchungen.
- Derselbe, 1891: Zur Kenntnis der Plasmahaut und der Vacuolen. Abh. d. k. Sächs. Ges. d. Wiss., math.-phys. Kl., Bd. 27, math.-nat. Kl., Bd. 16.
- Derselbe, 1897: Pflanzenphysiologie, Bd. 1.
- Pfitzner, W., 1883: Beiträge zur Lehre vom Bau des Zellkerns und seinen Teilungserscheinungen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 22.
- Preyer, W., 1864: Über amöboide Blutkörperchen. Virchows Arch., Bd. 30.
- Ranvier, L., 1875: Recherches sur les éléments du sang. Archives de Physiol., ann. 7.
- Derselbe, 1880: Leçons d'anatomie générale sur le système musculaire, Paris.
- Rindfleisch, 1863: Experimentalstudien über die Histiologie des Blutes. Leipzig.
- Rollet, A., 1900: Elektrische und thermische Einwirkungen auf das Blut und die Struktur der roten Blutkörperchen. Pflügers Arch. f. Physiol., Bd. 82.
- Růžička, V., 1903: Beiträge zur Kenntnis des Baues der roten Blutkörperchen. Anat. Anz., Bd. 23.
- Derselbe, 1904: Weitere Bemerkungen zur Frage von der Struktur der Erythrocyten. Bulletin internat. de l'Acad. d. Sc. de Bohême.
- Schmidt, H. D., 1878: The Structure of the Coloured Blood-corpuscles of *Amphiuma tridactylum*, the Frog and Man. Journ. R. Microscop. Soc., Vol. 1.
- Schultze, O., 1887: Die vitale Methylenblaureaktion der Zellgranula. Anat. Anz., Jahrg. 2.
- Van der Mensbrugghe, G., 1887: Sur quelques effets curieux des forces moléculaires au contact d'un solide et d'un liquide. Bull. de l'Acad. de Belgique, ann. 57, sér. 3, t. 13.
- Weidenreich, Fr., 1902: Studien über das Blut und die blutbildenden und -zerstörenden Organe. I. Form und Bau der roten Blutkörperchen. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch., Bd. 61.
- Derselbe, 1904: Die roten Blutkörperchen. I. Erg. d. Anat. u. Entwicklungsgesch., Bd. 13, 1903.
- Derselbe, 1905, 1: Studien über das Blut etc. III. Über den Bau der Amphibien-erythrocyten. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch., Bd. 66.

- Weidenreich, Fr.: 1905, 2: Über die Form der Säugererythrocyten und die formbestimmenden Ursachen. *Fol. hämatol.*, Jahrg. 2.  
Derselbe, 1905, 3: Einige Bemerkungen über die roten Blutkörperchen. *Anat. Anz.*, Bd. 27.  
Derselbe, 1905, 4: Die roten Blutkörperchen. II. *Erg. d. Anat. und Entwicklungsgesch.*, Bd. 14, 1904.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel XVIII—XX.

Die Abbildungen der Tafeln XVIII—XX sind mit Zeiss' Apochromat 2 mm (Apert. 1,30) und Comp. Oc. 8 bei Projektion auf Objekttischhöhe gezeichnet worden. Sie betreffen rote Blutkörperchen von *Salamandra maculosa*, mit Ausnahme von Fig. 36, 37, 44 und 45, welche rote Blutkörperchen von *Rana esculenta* darstellen.

#### Tafel XVIII.

- Fig. 1—14, 16—19, 21—24 Rote Blutkörperchen des Salamanders nach Behandlung mit 3 proz. Lösung von Küchensalz, Fig. 15 und 20 nach Behandlung mit 26 proz. Rohrzuckerlösung.  
Fig. 1—8. Veränderungen, welche im Anschluss an die Durchlochung der Blutscheibe (Fig. 1) auftraten. Auf dem Stadium der Fig. 3 kam noch ein zweites Loch (oben rechts) zu dem ersten hinzu. Text S. 468—469.  
Fig. 9—24. Verschiedene Bilder mehr oder weniger vollständiger Isolationen des Randreifens. Text S. 469—470. Fig. 23 und 24. Zerbrochene Randreifen. Text S. 470.

#### Tafel XIX.

- Fig. 25—28. Vier aufeinanderfolgende Stadien der Gentianaviolettwirkung (an vier verschiedenen Blutkörperchen). Text S. 474—475. Fig. 27 und 28 fibrilläre Struktur des Randreifens.  
Fig. 29 und 30 Blutkörperchen, die vorher in 3 proz. Kochsalzlösung suspendiert waren, nach Behandlung mit Gentianaviolett. Fibrilläre Struktur des Randreifens.  
Fig. 31. Blutkörperchen mit Schleifenbildung des Randreifens am oberen und unteren Pol. Gentianaviolett. Text S. 475.  
Fig. 32. Blutkörperchen, das vorher in 3 proz. Kochsalzlösung suspendiert gewesen war, nach Behandlung mit Gentianaviolett zur Kugel aufgequollen. Randreifen deformiert.  
Fig. 33 und 34. Blutkörperchen aus Schnitten durch die Niere der Salamanderlarve. Flemmingsches oder Hermannsches Gemisch. Safranin-Gentiana-Orange nach Flemming.  
Fig. 35. Blutkörperchen aus der Lungenwand der Salamanderlarve. Hermannsches Gemisch. Safranin-Gentiana-Orange nach Flemming.  
Fig. 36 und 37. Rote Blutkörperchen von *Rana esculenta*, nach Behandlung mit Gentianaviolett. Randreifen. Text S. 476. In der Zelle der Fig. 36, welche vorher in 3 proz. Kochsalzlösung suspendiert gewesen war, ist neben dem Randreifen ein Fadenwerk in der Zellsubstanz (Text S. 493) sichtbar.

**Tafel XX.**

- Fig. 38. Kantenansicht eines roten Blutkörperchens nach Behandlung mit der schwächeren Salpetersäure-Kochsalzlösung (3—4 Tropfen Salpetersäure von 1,4 spezifischem Gewicht auf 100 cem 0,9 proz. Kochsalzlösung). Körniges Aussehen des Randreifens.
- Fig. 39—43. Rote Blutkörperchen nach Behandlung mit der stärkeren Salpetersäure-Kochsalzlösung (30 Tropfen Salpetersäure von 1,4 spezifischem Gewicht auf 100 cem 0,9 proz. Kochsalzlösung). Fibrilläre Struktur und Quermembranen des Randreifens. Der Randreifen erscheint in Fig. 41—43 verkürzt. In allen Figuren ausser in Fig. 42 sind im Innern des Zelleibs Fäden (Plastoconten) wahrzunehmen. Mit Bezug auf die den Randreifen in Fig. 42 umgebende Zone siehe Text und Anm. S. 480. In Fig. 43 ist der Randreifen an den beiden Längsseiten der Blutscheibe durch Quellung sehr stark, an den Polen dagegen nur wenig verbreitert.
- Fig. 44—47. Nach Behandlung mit einem Gemenge von 4 proz. Jodsäure und Neuviktorigrün. Fig. 44 und 45 Blutkörperchen von *Rana esculenta*, Fig. 46 und 47 von *Salamandra*. Fig. 44 und 46 Flächen-, Fig. 45 und 47 Kantenansichten. In sämtlichen Figuren ist das Körnerband des Randreifens sichtbar, in Fig. 44 und 46 sind ausserdem die Fäden im Innern, in Fig. 46 die Quermembranen dargestellt. Bei Fig. 46 ist noch zu beachten, dass im „Kernsaft“ die gleichen intensiv gefärbten Körnchen wie in Fig. 25 vorhanden sind.
- Fig. 48 und 49. Blutkörperchen des Salamanders. Behandlung siehe Text S. 489. Oberflächennetz. In Fig. 49 sind ausserdem noch die Quermembranen des Randreifens und Fäden im Innern zu erkennen.

Aus dem Institut für vergleichende Anatomie der K. Universität Jurjew, Dorpat.  
(Direktor Prof. Dr. P. A. Poljakoff.)

## Über die Entstehung der Panethschen Zellen.

Von  
**Harry Kull.**

Hierzu Tafel XXI und 5 Textfiguren.

Nur wenige Arbeiten über die Panethschen Zellen beschäftigen sich mit den verwandtschaftlichen Beziehungen derselben zu den übrigen Zellen der Darmschleimhaut. Nachdem Bizzozeros Theorie über die Entstehung der Becherzellen aus den Panethschen Zellen von den späteren Forschern widerlegt war, kam man allgemein zur Ansicht, dass die Panethschen Zellen eine Zellenart *sui generis* seien, welche in keiner Beziehung zu den Becherzellen stehe. Eine kurze Literaturübersicht mag, bevor ich zur Darstellung der Ergebnisse meiner eigenen Untersuchungen schreite, gestattet sein:

G. Bizzozero (1) kam im Jahre 1892 nach Untersuchungen an Mäusen zu der Ansicht, dass die Panethschen Zellen nur die jugendliche Form der Becherzellen seien, da er Übergangsformen zwischen den Panethschen Zellen und den Becherzellen gefunden zu haben meinte.

Bizzozero hält seine Ergebnisse für eine wesentliche Stütze seiner Theorie, nach welcher die Lieberkühnschen Drüsen keine eigentlichen Drüsen waren, sondern nur Regenerationsherde für das Oberflächenepithel darstellten.

Diese Theorie stiess jedoch auf den energischen Widerspruch Oppels (5), welcher die körnchenhaltigen Zellen im Grunde der Lieberkühnschen Drüsen zum grossen Teil nicht für Jugendformen der höher oben in den Drüsen gelegenen Zellformen, sondern für eigenartige Drüsenzellen ansieht, deren Aufgabe es sei, den Darmsaft zu bilden.

Ebenso sprach sich Möller (3) gegen Bizzozero aus. Er meint, „dass die Lieberkühnschen Krypten des Dünndarms Drüsen mit einer doppelten Funktion seien, indem sie teils Schleim, teils und hauptsächlich ein spezifisches Sekret produzieren“.

Gegen Bizzozero spricht ferner der Umstand, dass im Dickdarm und in anderen Organen, wo ja auch sehr viele Schleimzellen vorkommen und verbraucht werden, die für den Ersatz der letzteren bestimmt sein sollenden Panethschen Zellen vollständig fehlen.

Endgültig wurde Bizzozeros Lehre von Schmidt (7) widerlegt, welcher darauf hinweist, dass bei jungen menschlichen Föten zwar vollkommen ausgebildete Becherzellen, aber keine Körnerzellen vorkommen. Auch hat er, wie die anderen Beobachter, nie Übergänge von Panethschen Zellen zu Becherzellen gesehen.

Ebenso betont endlich Trautmann (10) in einer vor kurzem erschienenen Arbeit, dass Übergangsformen zwischen den Schleimzellen und den Körnchenzellen nirgends nachweisbar sind.

### Eigene Untersuchungen.

Zur Fixierung der Panethschen Körnerzellen bediente ich mich der von Kopsch angegebenen Flüssigkeit (Kal. bichromic. 3,5 % - 100 ccm + 20 ccm Formol 40 %), welche zu diesem Zweck schon von Möller (3), Stöhr (8) und Schmidt (7) angewandt worden ist. Flemmingsche und Hermannsche Lösung, welche von Bizzozero (1) und Nicolas (4) empfohlen werden, gaben mir schlechte Resultate, wie dieses auch schon Paneth (6) und Möller (3) angegeben haben. Dieses führe ich auf den Gehalt an Essigsäure zurück, welche ja die Körnchen der Panethschen Zellen auflöst.

Beim Färben der dünnen Paraffinschnitte (2—3  $\mu$ ) verfolgte ich zwei Ziele: erstens muss sich die Färbung der Körnchenzellen möglichst scharf von den übrigen Teilen des Präparates abheben und zweitens muss der Schleim mit einer Kontrastfarbe tingiert sein.

Beides erreichte ich durch Färbung der Schnitte mit Hämatoxylin, Viktoriablauf und Eosin. Die mit Alaunhämatoxylin gefärbten Schnitte kommen auf einige (20—30) Sekunden in Jodtinktur, werden in 70° Alkohol abgespült und einige Minuten in einer schwach alkoholischen Viktoriablaufung gefärbt. Darauf wird mit Brunnenwasser ausgewaschen, mit Eosin nachgefärbt, in Alkohol differenziert und in Xylol aufgehellt. Der Zweck dieser Färbung beruht auf der eigentümlichen Eigenschaft des Eosins, nach Viktoriablauf besonders intensiv die Körnchen der Panethschen Zellen und auch der eosinophilen Leucocyten zu tingieren, während die übrigen Teile des Präparates und auch die roten Blutkörperchen ganz blass gefärbt werden. Ausserdem färbt das Viktoriablauf die Becherzellen so, dass sich der himmelblaue Schleim scharf von den tief rot gefärbten Körnchen der Panethschen Zellen abhebt. Das Resultat dieser Methode sieht man in der Abbildung B und in den Mikrophotographien 2, 3, 4 und 5.



Da diese Methode bei der Maus bisweilen mangelhafte Resultate gibt, gebrauchte ich noch eine Färbung mit Hämatoxylin, Croceïn und Aurantia. Hier werden die Kerne mit Alaunhämatoxylin gefärbt und erst dann wird der Schleim mit Delafieldschem Hämatoxylin tingiert. Darauf kommen die Schnitte in eine Kristallviolett-Lösung, welche als Beize fürs folgende Croceïn dient und im Präparat später nicht sichtbar ist. Das Kristallviolett wird mit Brunnenwasser abgewaschen, und erst dann kommen die Schnitte in eine gesättigte wässrige Croceïn-Lösung. Zum Schluss werden die Präparate in Alkohol differenziert und mit Aurantia nachgefärbt, welche dem ganzen Präparat einen blassgelben Ton gibt und das letzte überflüssige Croceïn verdrängt, so dass nur die Körnchen der Panethschen Zellen eine tief himbeerrote Farbe behalten, während die Kerne und der Schleim blau sind. Die Wirkung dieser Färbung sieht man in den Abbildungen A, C und D und in der Mikrophotographie 1.

Mit Hilfe dieser Methoden gelang es mir, die von Bizzozero entdeckten und beschriebenen, aber von keinem Forscher mehr gesehenen Übergangsformen zwischen Panethschen Zellen und Becherzellen wiederzufinden.

Anfangs konnte ich diese Übergangsformen auch nicht finden, da ich den Verdauungszustand des Darmes der untersuchten Mäuse nicht berücksichtigte. Kein Forscher beschreibt den Verdauungszustand; alle sagen nur, dass sie keine Übergangsformen gesehen haben; selbst Bizzozero spricht darüber kein Wort.

Als ich aber den Darm von Mäusen, welche 24 bis 48 Stunden gehungert hatten, untersuchte, fand ich in grösserer Zahl Übergangszellen (Abb. A, 3—9, Mikrophot. 1), während solche Zellen



Fig 1.

im Darm von Mäusen, die nur 4—10 Stunden gehungert hatten, so spärlich vorkommen, dass man sie geradezu übersehen muss. Darin ist, meiner Meinung nach, die Ursache zu suchen, warum kein Forscher nach Bizzozero diese Zellen gesehen hat.

Solche Übergangszellen fand ich nicht nur bei der Maus, sondern auch bei einem sieben Monate alten menschlichen Fötus (Abb. B. 4—9, Mikrophot. 2). Hier kommen sie im Ileum in verhältnismässig grosser Zahl vor und unterscheiden sich kaum von den Zellen der Maus.

Die Übergangszellen, welche ich gefunden habe, passen genau zur Beschreibung, welche Bizzozero von ihnen gegeben hat. Auch stimmen seine Abbildungen vollkommen mit meinen Präparaten überein. Der Umstand, dass ich mich bei der Herstellung meiner Präparate anderer Fixierungs- und Färbungsmethoden bediente, kann nicht ins Gewicht fallen, da bei mir nicht die Farbenreaktionen, sondern lediglich die morphologischen Besonderheiten der Zellen massgebend sind. Deshalb besteht kein Zweifel, dass die Übergangszellen, welche ich gefunden habe, vollkommen identisch mit denen sind, die Bizzozero beschrieben hat. Sie kommen bei hungernden Tieren so häufig vor, dass man leicht die verschiedensten Übergangsstadien zwischen Panethschen Zellen und gewöhnlichen Becherzellen findet (Abb. A und B).

Zunächst sieht man in Schnitten, die mit Hämatoxylin, Crocein und Aurantia gefärbt sind, in den Seitenteilen der Lieberkühnschen Drüsen Zellen, welche sich kaum von den Panethschen Zellen unterscheiden. Nur mit Hilfe starker Vergrösserungen sieht man stellenweise zwischen den rot gefärbten Körnchen eine blasse Masse, welche genau so gefärbt ist, wie der Schleim der Becherzellen (Abb. A. 3 und Mikrophot. 4 beim Menschen). Weiter sieht man Zellen, bei welchen diese blaue Masse schon reichlicher vorhanden ist und gut sichtbar wird, weil die roten Körnchen etwas spärlicher und kleiner sind (Abb. A. 4, 5, Mikrophot. 3 beim Menschen). Gleichzeitig nimmt die ganz Zelle die äussere Form einer Becherzelle an. Bei den folgenden Stadien ist die Ähnlichkeit mit den Becherzellen noch grösser, da die roten Körnchen schon recht klein geworden sind und die blaue schleimähnliche Masse die ganze Zelle ausfüllt. Man bekommt daher den Eindruck, als ob im Schleim einiger Becherzellen kleine, intensiv rote Körnchen in recht grosser Zahl zerstreut sind (Abb. A. 6 und 7, Mikrophot. 1). Schliesslich findet man Zellen, die sich von den gewöhnlichen Becherzellen nur dadurch unterscheiden, dass sie in ihrem Schleim einige

ganz kleine rote Körnchen enthalten; diese Körnchen sind so klein, dass sie nur mit den stärksten Vergrösserungen gesehen werden können (Abb. A, 8, 9, Mikrophot. 2 beim Menschen).

Wir haben hier also eine ganze Reihe von Zellen, welche einerseits mit Panethschen und andererseits mit Becherzellen viel Ähnlichkeit haben. Diese Ähnlichkeit beruht auf der gleichzeitigen Anwesenheit zweier charakteristischer Merkmale in diesen Zellen, welche getrennt sonst nur diesen oder jenen Zellen eigen sind. In einigen Zellen dominieren die Körnchen als das charakteristische Merkmal der Panethschen Zellen, in anderen Zellen aber der Schleim als Merkmal der Becherzellen. Schliesslich gibt es Zellen, welche man weder zu den Panethschen, noch zu den Becherzellen zählen kann, da sie die Merkmale beider Zellen in nahezu gleicher Weise vereinigen.



Fig. 2.

Dem Einwand, dass die Übergangszellen möglicherweise nur ein Funktionsstadium der gewöhnlichen Becherzellen seien, widerspricht am besten die Tatsache, dass die Zahl der Übergangszellen im Darm von Mäusen, welche vor 4—6 Stunden gefüttert waren, am geringsten ist, während gerade zu dieser Zeit die meisten und verschiedensten Funktionsstadien der Becherzellen zu finden sind. Ausserdem finden sich in der ganzen Becherzellenliteratur keine Angaben über das gleichzeitige Vorkommen verschiedenartiger Granulationen in den Becherzellen.

Hier gibt es ohne jeden Zweifel eine kontinuierliche Reihe von Übergangsformen zwischen beiden Zellarten. Alle Einwände gegen die Verwandtschaft der Zwischenformen mit den Endformen werden durch die grosse Ähnlichkeit der benachbarten Übergangsformen beseitigt. Vergleicht man ein Endglied der Reihe (Abb. A und B) mit der nächsten Übergangsform, so werden

infolge der grossen Ähnlichkeit beider Zellen überhaupt keine Zweifel hinsichtlich ihrer gemeinsamen Abstammung entstehen. Ebenso kann man die erste Übergangsform mit der zweiten vergleichen und wieder nur eine grosse Ähnlichkeit sehen. Wenn man nun so die einzelnen nebeneinanderstehenden Glieder der Reihe miteinander vergleicht, gelangt man ganz allmählich zum anderen Endglied der Reihe, welches mit dem ersten Endglied überhaupt keine Ähnlichkeit hat.

Diese kontinuierliche Reihe von Übergangsformen zwischen Panethschen Zellen und Becherzellen beweist uns ihre innige Verwandtschaft und nötigt uns zur Annahme, dass die einen Zellen aus den anderen Zellen entstanden sind. Es bleibt nur noch die Frage, welche von den beiden Zellarten die primäre sei und durch ihre allmähliche Verwandlung die Zellen der anderen Art bilde?

Auf Grund seiner Regenerationstheorie schloss Bizzozero a priori, dass die im Fundus der Lieberkühnschen Drüsen liegenden Panethschen Zellen sich in ihrer weiteren Entwicklung allmählich verändern, auf die Zotten hinauf-rücken und schliesslich zu gewöhnlichen Becherzellen werden.



Fig. 3.

Diese Theorie wurde, wie gesagt, endgültig von Schmidt (7) widerlegt, welcher darauf hinwies, dass die Becherzellen bei menschlichen Föten sich vor den Panethschen Zellen bilden.

Um dieser Frage näherzutreten, verfolgte ich die embryologische Entwicklung der Panethschen Zellen bei weissen Mäusen. Dabei ging ich von dem Standpunkt aus, dass die Zellart, welche durch die Verwandlung einiger ihrer Zellen die Zellen der anderen Art bildet, embryologisch früher entstehen müsse, darauf Übergangs-

formen bilde und erst zum Schluss der Verwandlung Zellen der anderen Art gäbe.

Untersucht man nun die Darmschleimhaut neugeborener weisser Mäuse, so findet man zwischen den Epithelzellen nur gewöhnliche, vollkommen entwickelte Becherzellen, während Panethsche Zellen ganz fehlen. So haben wir bei der Maus dieselbe Erscheinung, auf welche Schmidt beim Menschen hingewiesen hat: auch hier entstehen zuerst die Becherzellen.

Untersucht man aber den Darm einer 6 Tage alten Maus, so findet man zwischen den gewöhnlichen Becherzellen schon einige Becherzellen mit äusserst kleinen, rot gefärbten Körnchen in ihrem Schleim, während Panethsche Zellen noch ganz fehlen. Wir haben also hier solche Übergangszellen, welche nach ihren morphologischen Besonderheiten den gewöhnlichen Becherzellen am nächsten stehen.

Während die Zahl der Übergangszellen im Darm einer 6 Tage alten Maus noch recht spärlich ist, findet man sie bedeutend häufiger im Darm einer 7 Tage alten Maus. Hier gibt es Stadien mit zahlreichen grossen Körnchen und auch schon vereinzelte Panethsche Zellen.

Diese Daten weisen unzweifelhaft darauf hin, dass die Becherzellen das Anfangsglied der Übergangsreihe bilden. Zuerst gibt es ausser gewöhnlichen Epithelzellen nur Becherzellen; darauf bilden sich im Schleim einiger Becherzellen einige winzig kleine Körnchen, die sich lebhaft mit Croceïn oder Eosin färben; dieses sind die jüngsten Übergangsstadien. Allmählich werden diese Körnchen zahlreicher und grösser, so dass der Schleim nur noch stellenweise zwischen ihnen sichtbar ist. Schliesslich bleibt vom Schleim keine Spur mehr, so dass wir es nun mit fertigen Panethschen Zellen zu tun haben. Daraus folgt, dass die Panethschen Zellen nicht direkt entstehen, sondern dass sie durch die allmähliche Umwandlung von Becherzellen gebildet werden.

Da die Zahl der Panethschen Zellen bedeutend kleiner ist als die Zahl der Becherzellen, so ist es augenscheinlich, dass durchaus nicht alle Becherzellen zu Panethschen Zellen werden müssen. Es ist jedoch nicht möglich, festzustellen, welche Becherzellen hierzu disponiert sind, ebenso wie es noch nicht bewiesen ist, aus welchen Epithelzellen sich die Becherzellen bilden.

Weil nun die meisten Übergangszellen an den Seitenwänden der Lieberkühnschen Drüsen liegen, während die Panethschen Zellen den Fundus der Drüsen einnehmen, so entsteht die Frage, auf welche Weise die Panethschen Zellen sich im Fundus der Drüsen ansammeln.

Nach der Theorie Bizzozeros vollzieht sich die Neubildung der Zellen der Darmschleimhaut hauptsächlich im unteren Teil der Lieberkühnschen Drüsen, weil hier die Mitosen am häufigsten sind: „selten findet man sie in der oberflächlichen Hälfte, und noch seltener in der Nähe der Mündung (1, S. 357)“. Von hier aus rücken die jungen Zellen an die Oberfläche zum Ersatz der hier verbrauchten Zellen.

Doch stimmt diese Theorie nicht ganz mit den Angaben der übrigen Forscher. Schon Paneth (6, S. 175) findet, dass die Mitosen nur ausnahmsweise im Fundus selbst liegen, sondern



Fig. 4.

meist an der seitlichen Wand der Drüsen, nahe dem Fundus. Bedeutend genauer behandelt diese Frage Oppel (5, S. 213), indem er findet, dass „durchaus nicht alle Beobachtungen über die Verbreitung der Mitosen für Bizzozeros Theorie in ihrer extremsten Fassung sprechen. Wären die Lieberkühnschen Drüsen nur Regenerationsherde des Oberflächenepithels, so müssten wir die grösste Anhäufung der Mitosen vor allem im Grunde der Lieberkühnschen Drüsen finden. „Nach dem, was mich (Oppel) die Beobachtungen anderer (z. B.

Paneth, Schaffer) lehrten und was ich selbst sehen konnte, ist dies im allgemeinen durchaus nicht der Fall. Gerade der Grund der Lieberkühnschen Drüsen ermangelt häufig der Mitosen ganz.“

Auf Grund dieser und auch anderer Erwägungen hält Oppel es für richtiger, die Theorie Bizzozeros folgendermassen ein-



zuschränken (5, S. 213): „Im Bereich des Darmepithels kann unter Umständen von Stellen regerer Mitose aus Zellmaterial für andere Stellen, an denen Mitosen seltener sind, geliefert werden.“

Auch nach meinen Beobachtungen geht die Neubildung junger Zellen in den mittleren Teilen der Lieberkühnschen Drüsen vor sich. Von hier aus könnten die jungen Zellen im Sinne der Einschränkung Oppels allmählich in die Teile der Schleimhaut rücken, wo Zellen verbraucht und am Orte selbst nicht ersetzt werden. Solche Stellen sind im Darm nicht nur die Oberfläche der Zotten, sondern auch der Fundus der Lieberkühnschen Drüsen, weil auch hier beständig Zellen verbraucht werden, während Mitosen hier höchst selten sind. Deshalb halte ich es für sehr wahrscheinlich, dass die jungen Zellen, welche in den mittleren Teilen der Lieberkühnschen Drüsen gebildet werden, auf beide Seiten, nach oben und auch nach unten rücken, um hier und dort die verbrauchten Zellen zu ersetzen.

Diese Hypothese erklärt uns die Tatsache, dass die Übergangszellen hauptsächlich in den mittleren Teilen der Lieberkühnschen Drüsen liegen. Ausserdem kommen die Übergangszellen auch in den tieferen Teilen der Drüsen und auch sogar auf den Zotten vor.

Die Körnchen der Übergangszellen, welche in den mittleren Teilen der Lieberkühnschen Drüsen liegen, sind fast immer sehr klein, da wir es hier mit den jüngsten Stadien zu tun haben. Tiefer in der Drüse gibt es schon Übergangszellen mit grösseren Körnchen und im Fundus liegen die Panethschen Zellen. So rückt die junge Übergangszelle allmählich tiefer, durchläuft die verschiedenen Stadien ihrer Entwicklung und wird schliesslich zu einer Panethschen Zelle.

Solch eine Entwicklung der Panethschen Zellen vermutete schon Paneth selbst (6, S. 183), indem er sagt: „Die Lage der karyokinetischen Figuren in der Krypte würde hierzu stimmen. Wir finden, schematisch gesprochen: an der tiefsten Stelle des Fundus Körnchenzellen, ganz erfüllt mit grossen Körnchen, den Höhepunkt des Prozesses darstellend. Dann Zellen mit wenigen kleineren Körnchen, die jüngeren Stadien. Dann die mitotischen Kerne. Das stimmt zu der Vorstellung, dass die Zellen im Fundus zugrunde gehen, und von dem Ort aus, wo die Mitosen liegen,

der Ersatz stattfindet, jüngere Zellen gebildet werden, die sich allmählich mit den Tröpfchen füllen.“

Diese Ansicht stellt Paneth jedoch nur als eine der weiteren Prüfung bedürftige Hypothese auf und führt gleich einige Einwände gegen ihre Richtigkeit an.

Die Einwände Paneths basieren auf seiner Meinung, dass die Becherzellen bei der Sekretion nicht zugrunde gehen, und daher nie ersetzt zu werden brauchen. Wenn man jedoch bedenkt, dass jede Becherzelle und auch jede Panethsche Zelle nach einigen sekretorischen Kreisläufen abstirbt und durch eine junge Zelle ersetzt wird, so verlieren Paneths Einwände ihre Bedeutung.

Wenn wir ausserdem annehmen, dass die neugebildeten Zellen von den mittleren Teilen der Lieberkühnschen Drüsen nach oben und nach unten zum Ersatz der dort verbrauchten Zellen rücken, so wird Paneths Hypothese sehr wahrscheinlich, um so mehr, da eine ganze Reihe von Übergangszellen zwischen den höher liegenden Becherzellen zu den tiefliegenden Panethschen Zellen gefunden ist.

Ausser Paneth beschreibt auch Nicolas (4) Panethsche Zellen mit kleinen Körnchen, welche seitwärts in den Lieberkühnschen Drüsen vorkommen. Nicolas hält diese Zellen für junge Körnchenzellen. Dieser Meinung schliesst sich Struiken an (9).

In neuerer Zeit spricht Schmidt (7, S. 17) die Meinung aus, dass der Ersatz von Zellen wie nach oben, so auch nach unten eintreten kann, wenn er überhaupt nötig ist. Diese Meinung stützt sich auf die Tatsache, dass die Kernteilungsfiguren regelmässig über der Zone, welche die Panethschen Zellen enthält, liegen.

So ist denn meine Hypothese, dass die neugebildeten Zellen von den mittleren Teilen der Lieberkühnschen Drüsen nach oben und auch nach unten rücken, weder neu noch unerwartet. Bekräftigt wird diese Behauptung durchs Verhalten der Übergangszellen. Ich habe schon darauf hingewiesen, dass die jüngeren Übergangsformen gewöhnlich in den mittleren Teilen der Drüsen liegen. Tiefer liegen die älteren Stadien und ganz im Fundus befinden sich die Panethschen Zellen. Nun liegen aber zwischen den Panethschen Zellen und den nächstliegenden Übergangs-

zellen gewöhnlich einige Epithel- oder Schleimzellen. Deshalb entsteht die Frage nach dem Schicksal dieser Zellen, denn im Fundus selbst liegen nur Panethsche Zellen. Was wird nun aus diesen Zellen, wenn einige absterbende Panethsche Zellen durch die höher liegenden Übergangszellen ersetzt werden sollen?

Eine Antwort auf diese Frage gibt die sorgfältige Untersuchung dieser tiefliegenden Zellen. In den tiefsten Stellen der Drüsen sieht man recht häufig Epithelzellen, welche an ihrem freien Ende ein kleines Schleimtröpfchen haben (Abb. C, 1). Augenscheinlich beginnt hier die Bildung einer Becherzelle aus einer Zylinderzelle. Weiter sieht man aber in solchen Zellen im Schleimtröpfchen kleine Körnchen, welche genau so sich färben, wie die Körnchen der Panethschen Zellen (Abb. C, 2, 3). Schliesslich sieht man noch Zellen mit grösseren Körnchen an ihrem Ende, während vom Schleim keine Spur mehr zu finden ist (Abb. C, 4).

Diese Zellen sind augenscheinlich eine besondere Art von Übergangszellen, welche sich von den gewöhnlichen Übergangszellen dadurch unterscheiden, als hätten sie Eile, sich schneller zu Panethschen Zellen zu verwandeln. So ist die Schleimbildung in der Zylinderzelle noch nicht beendet, als sich schon im Schleim die Körnchen der Panethschen Zellen zu bilden anfangen. Der Einwand, dass es sich hier um Randschnitte von gewöhnlichen Übergangszellen handeln möge, ist hinfällig, da ich stets Schnittserien anfertigte und in solchen Fällen besonders aufmerksam die Nachbarschnitte untersuchte. Solche Übergangszellen kommen nur in den tiefen Teilen der Drüsen vor und deshalb halte ich es für wahrscheinlich, dass die Zellen, welche als gewöhnliche Epithelzellen bis zu den tiefen Teilen der Drüse gelangt sind, sich dieser beschleunigten Umwandlung unterwerfen müssen.

Zugunsten meiner Hypothese über die Wanderung der in den Seitenteilen der Lieberkühnschen Drüsen neugebildeten Zellen nach oben auf die Zotten und auch nach unten zum Fundus der Drüse spricht noch die Tatsache, dass einige Übergangszellen auch auf die Zotten gelangen.

Es wären dies jene Übergangszellen, welche in den höheren Teilen der Drüsen gebildet werden und daher nicht mehr in die Tiefe der Drüse rücken können.

Im Darme der Maus befindet sich die grösste Zahl dieser Zellen an der Basis der Zotten; seltener kommen sie in den

mittleren Teilen vor, während sie an der Spitze der Zotten überhaupt nicht zu finden sind. Dieses kommt aller Wahrscheinlichkeit nach daher, dass die Übergangszellen auf den Zotten nicht die geeigneten Lebensbedingungen vorfinden und deshalb bald absterben. Aus demselben Grunde stockt die Entwicklung dieser Zellen stets in den ersten Anfangsstadien, welche sich durch die Anwesenheit einer grossen Zahl winzig kleiner, intensiv rot gefärbter Körnchen in ihrem Schleim kennzeichnen (Abb. D).

Bedeutend zahlreicher kamen die Übergangszellen auf den Zotten des Dünndarmes einer 7 Monate alten menschlichen Frühgeburt vor. Hier fanden sich nicht nur die verschiedensten

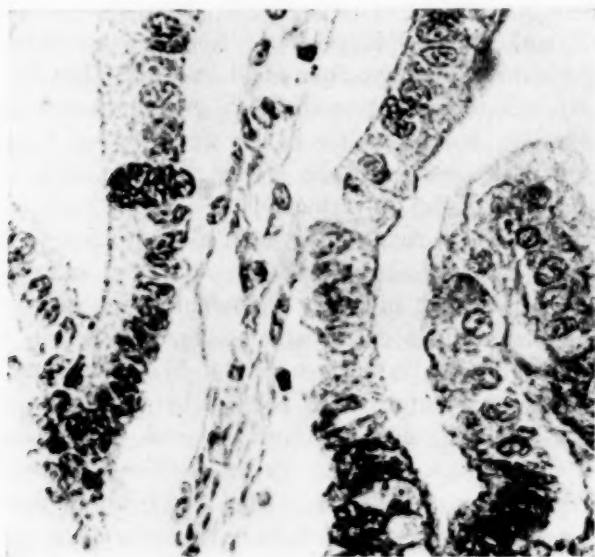


Fig. 5.

jungen und alten Übergangsstadien (Abb. B, 4—9, Mikrophot. 2, 3, 4), sondern auch ganz typische Panethsche Zellen (Abb. B, 3, Mikrophot. 5), welche an allen Teilen der Zotten vorkommen. Diese Zellen unterscheiden sich überhaupt nicht von den homologen Zellen in den Lieberkühnschen Drüsen. Natürlich haben die Panethschen Zellen auf den Zotten nicht die pyramidenähnliche Form der Zellen, welche im Fundus der Drüsen liegen, sondern

die mehr becherzellenähnliche Form der Panethschen Zellen, welche an den Seitenteilen der Lieberkühnschen Drüsen vorkommen (Abb. B, 2).

Das Vorkommen der Panethschen Zellen auf den Zotten des Darmes dieses menschlichen Fötus ist nicht einzig dastehend, da Klein (2) schon Panethsche Zellen auf den Darmzotten beim Opossum beschrieben hat. Bei diesem Tiere kommen die Panethschen Zellen auch in den Lieberkühnschen Drüsen vor. „Wenn man jedoch (nach dem Referat Oppels) die Kleinheit der Zellen in den Drüsen, ihre Grösse auf den Zotten und den allgemein rudimentären Charakter der Drüsen bei diesem Tier in Betracht zieht, so scheint es wahrscheinlich, dass die Zellen in den Drüsen gebildet werden, aber ihre physiologische Reife erst erreichen, nachdem sie im Sinne Bizzozeros zur Oberfläche gewandert sind. Bei den Placentaliern scheinen die Panethschen Zellen auf den Grund der Lieberkühnschen Drüsen beschränkt zu sein . . . Ob das Verhalten der Panethschen Zellen beim Opossum das ursprüngliche Verhalten für die Säugetiere darstellt, lässt sich nicht sagen, wiewohl Klein manches dafür zu sprechen scheint.“

Diese Ergebnisse Kleins bekräftigen meine Hypothese über die Wanderung der neugebildeten Zellen nach beiden Seiten, da ich nach der Analogie mit meinen Präparaten annehmen kann, dass die Panethschen Zellen beim Opossum in den Seitenteilen der Lieberkühnschen Drüsen ihre Entwicklung beginnen und von hier aus in die Tiefe der Drüsen und auch auf die Zotten rücken.

Andererseits ergänzen meine Beobachtungen die Arbeiten Kleins, da sie zeigen, dass die Panethschen Zellen nicht nur auf den Zotten des Opossum, sondern auch auf denen des Menschen vorkommen können.

### **Zusammenfassung.**

1. In den Lieberkühnschen Drüsen hungernder Mäuse finden sich beständig Übergangsformen zwischen Becherzellen und Panethschen Zellen.
2. Ebensolche Übergangsformen fanden sich bei einem sieben Monate alten Fötus.

3. Bei der embryologischen Entwicklung des Dünndarmes der Maus entstehen zwischen gewöhnlichen Zylinderzellen zuerst die Becherzellen, darauf die Übergangszellen und zuletzt die Panethschen Zellen.
4. Die Panethschen Zellen entstehen durch die allmähliche Umbildung von Becherzellen; ob es sich dabei um besonders hierzu bestimmte Becherzellen handelt, ist fraglich.
5. Die Übergangszellen kommen bei der Maus und beim Menschen nicht nur in den Lieberkühnschen Drüsen, sondern auch auf den Zotten vor.
6. Auf den Zotten eines sieben Monate alten menschlichen Fötus fanden sich auch vollkommen entwickelte Panethsche Zellen.
7. Aller Wahrscheinlichkeit nach rücken die in den Seitenteilen der Lieberkühnschen Drüsen neugebildeten Zellen nach oben — auf die Zotten und auch nach unten — zum Fundus der Drüsen.

---

Herrn Professor P. Poljakoff, meinem hochverehrten Chef und Lehrer, spreche ich meinen herzlichsten Dank für die beständige warme Unterstützung meiner Untersuchungen aus.

---



### Literaturverzeichnis.

1. Bizzozero, G.: Über die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. 2. Mitteilung. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 40, 1892.
2. Klein, S.: On the Nature of the granule cells of Paneth in the intestinal glands of Mammals. American Journ. of Anat., Vol. 5, Nr. 3, 1906. Zitiert nach A. Oppel. Verdauungsapparat. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch., Bd. XVI.
3. Möller, W.: Anatomische Beiträge zur Frage von der Sekretion und Resorption in der Darmschleimhaut. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 66, 1899.
4. Nicolas, A.: Recherches sur l'épithélium de l'intestin grêle. Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol., Bd. VIII, 1891.
5. Oppel, A.: Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere, Bd. II, 1897.
6. Paneth, J.: Über die secernierenden Zellen des Dünndarmepithels. Arch. f. mikr. Anat., Bd. XXXI, 1888.
7. Schmidt, J. E.: Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie einiger Zellarten der Schleimhaut des menschlichen Darmkanals. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 66, 1905.
8. Stöhr, Ph.: Lehrbuch der Histologie. XII. Auflage, 1906.
9. Struiken, N.: Beiträge zur Histologie und Histochemie des Rektumepithels und der Schleimzellen. Inaug.-Dissert., Freiburg 1893.
10. Trautmann, A.: Zur Kenntnis der Panethschen Körnchenzellen bei den Säugetieren. Arch. f. mikr. Anat., Bd. LXVII, 1910—11.

### Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXI und der 5 Mikrophotographien.

Die Abbildungen A, C und D sind bei 1500facher und Abbildung B bei 2000facher Vergrößerung gezeichnet.

Die Mikrophotographien sind vom Verfasser hergestellt worden.

Mikrophotographie 1 und 5 sind mit Zeiss' Apochromat 4 mm, Apert. 0,95, Projektions-Okular 4 und Cameralänge 80 cm aufgenommen. Vergrößerung 800.

Mikrophotographie 2, 3 und 4 sind mit Zeiss' homog. Immers. 3 mm, Apert. 1,30, Projektions-Okular 4 und Cameralänge 75 cm aufgenommen. Vergrößerung 1000.

Abb. A. Eine Reihe von Übergangszellen von einer Becherzelle zur Panethschen Zelle. (Die Reihenfolge der Zellen entspricht ungefähr ihrer Anordnung in den Lieberkühnschen Drüsen.) Hungernde Maus. Färbung mit Hämatoxylin, Croceïn und Aurantia.

- Abb. 1. Panethsche Zelle im Fundus der Drüse.  
 " 2. " " an den Seitenwänden der Drüse.  
 " 3—9. Übergangsstadien.  
 " 10. Becherzelle.  
 Abb. B. Eine Reihe von Übergangszellen von einer Becherzelle zur Panethschen Zelle beim menschlichen Fötus. Färbung mit Hämatoxylin, Viktoriablau und Eosin.  
 " 1. Panethsche Zelle im Fundus der Drüse.  
 " 2. " " an den Seitenwänden der Drüse.  
 " 3. " " auf der Zotte.  
 " 4—9. Übergangsstadien.  
 " 10. Becherzelle.  
 Abb. C. Eine Reihe von Übergangszellen in den tiefsten Teilen der Lieberkühnschen Drüsen einer hungernden Maus. Färbung wie A.  
 Abb. D. Übergangszelle an der Basis der Zotte. Hungernde Maus. Färbung wie A.

Mikrophotographie 1 ist von einem Präparate des Darmes einer hungernden Maus aufgenommen. Färbung mit Hämatoxylin, Croceïn und Aurantia.

Mikr. 1. Lieberkühnsche Drüse mit junger Übergangszelle, welche kleine Körnchen enthält.

Mikrophotographie 2—5 sind von Präparaten des Darmes eines 7 Monate alten menschlichen Fötus aufgenommen. Färbung der Präparate mit Hämatoxylin, Viktoriablau und Eosin.

Mikr. 2. Junge Übergangszelle mit kleinen Körnchen im Schleim.

Mikr. 3. Mittelalte Übergangszelle, welche ungefähr  $\frac{1}{2}$  gleich viel Körnchen und Schleim enthält.

Mikr. 4. Alte Übergangszelle. Zwischen den Körnchen und namentlich im oberen Teil der Zelle sieht man den blass gefärbten Schleim.

Mikr. 5. Panethsche Zelle auf einer Zotte. Daneben oberes Ende einer Lieberkühnschen Drüse.

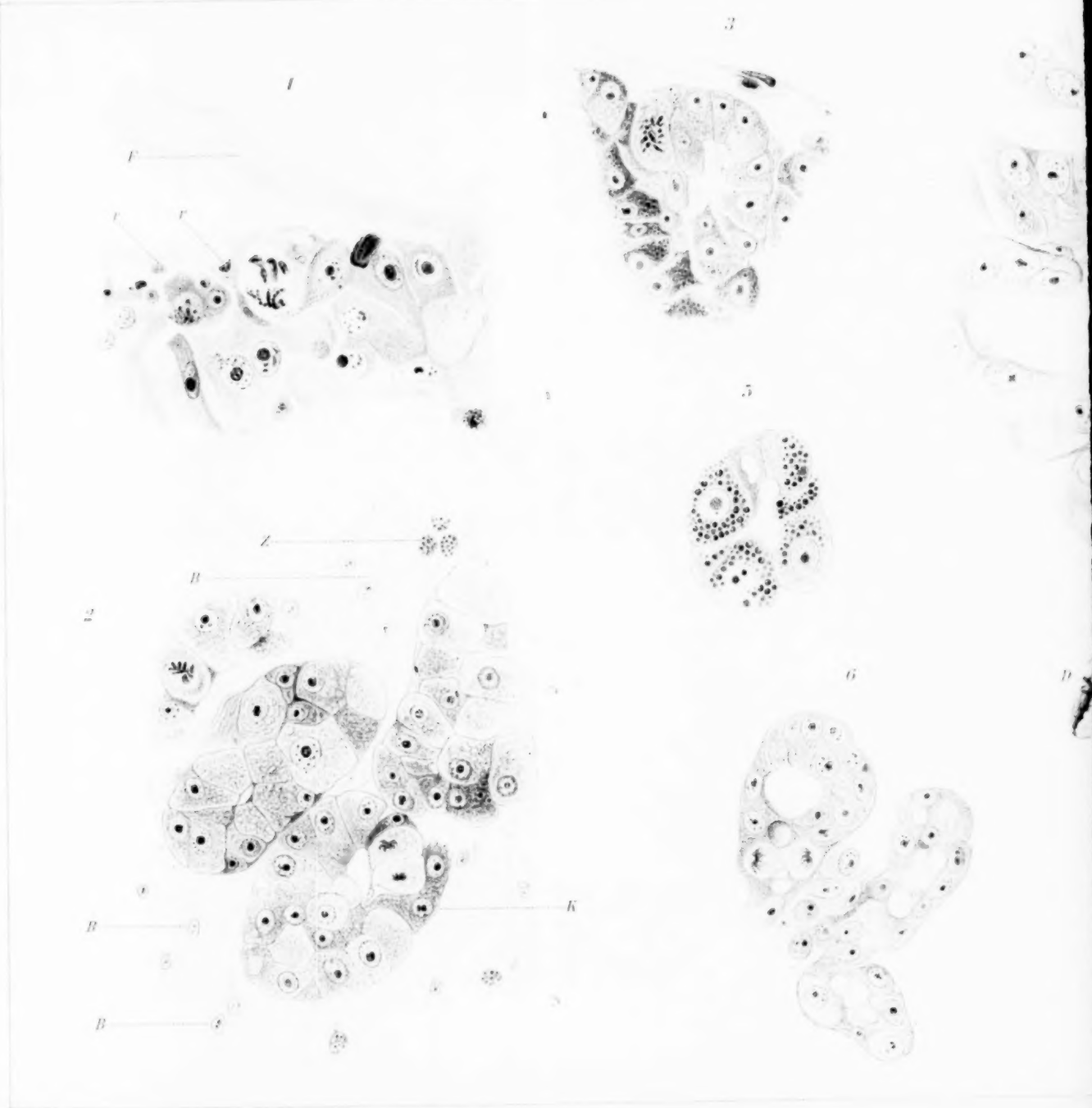


Abb.

"

"

Abb.

"

"

"

"

Abb.

Abb.

Abb.

"

hung

Aura

Mikr.

"

alten

xylin

Mikr.

Mikr.

Mikr.

Mikr.

Mikr.

Mikr.

Mikr.

Mikr.

Mikr.

Mikr.

Mikr.

Mikr.

Mikr.

Mikr.

Mikr.

Mikr.

Mikr.

Mikr.

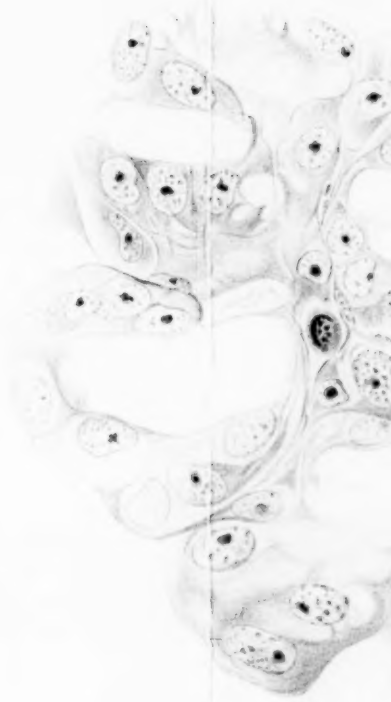
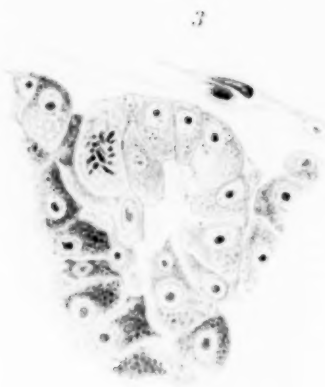
Mikr.

Mikr.

Mikr.

Mikr.

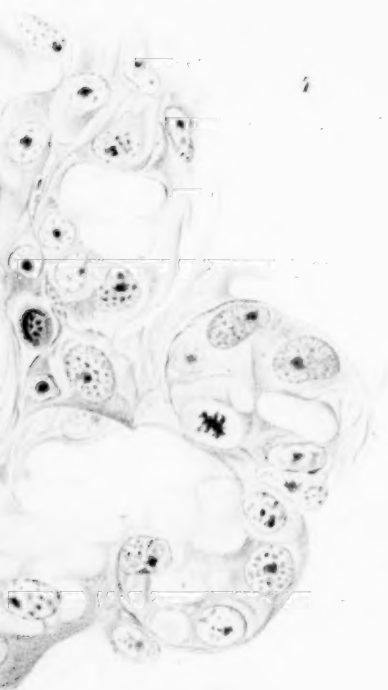
Mikr.



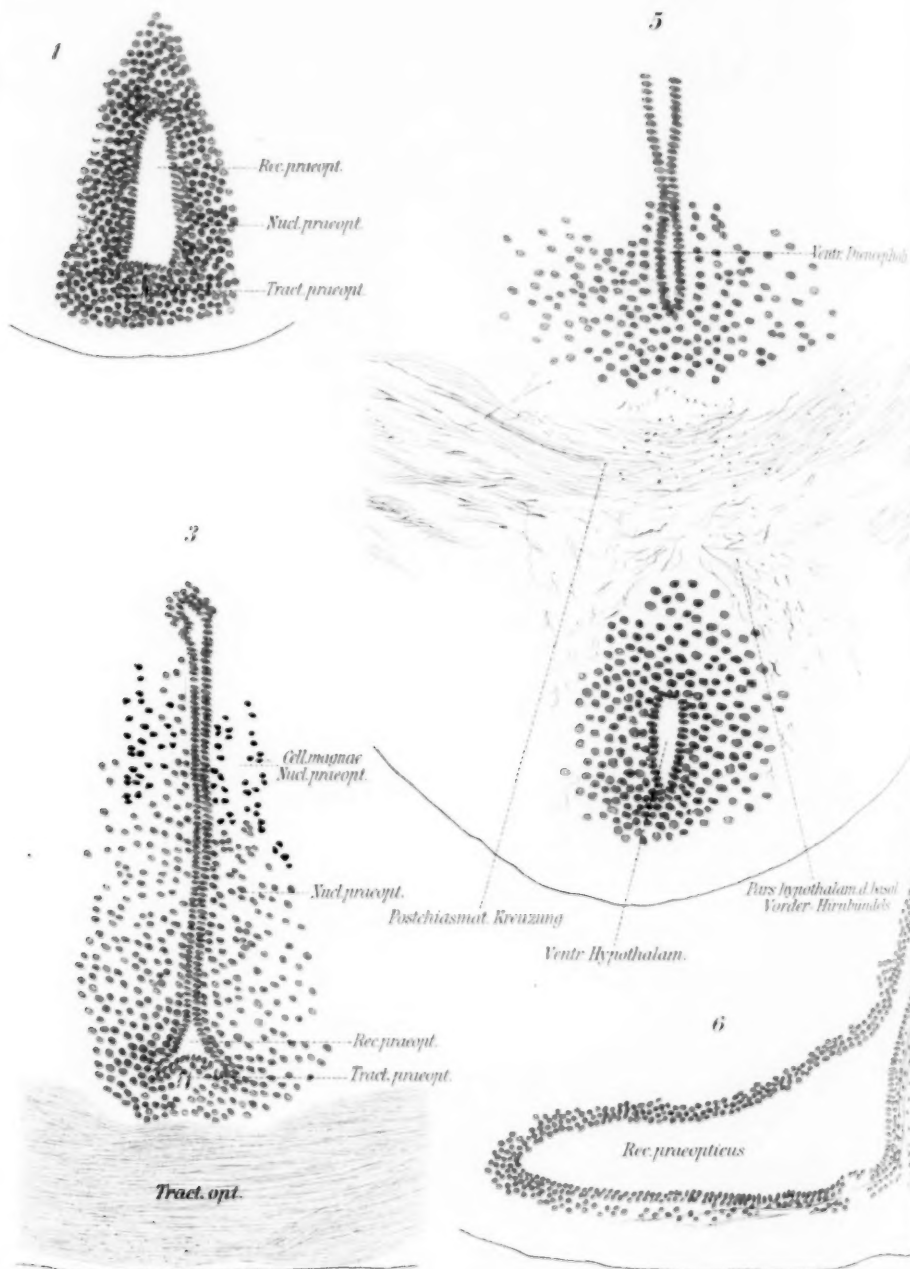
K

7

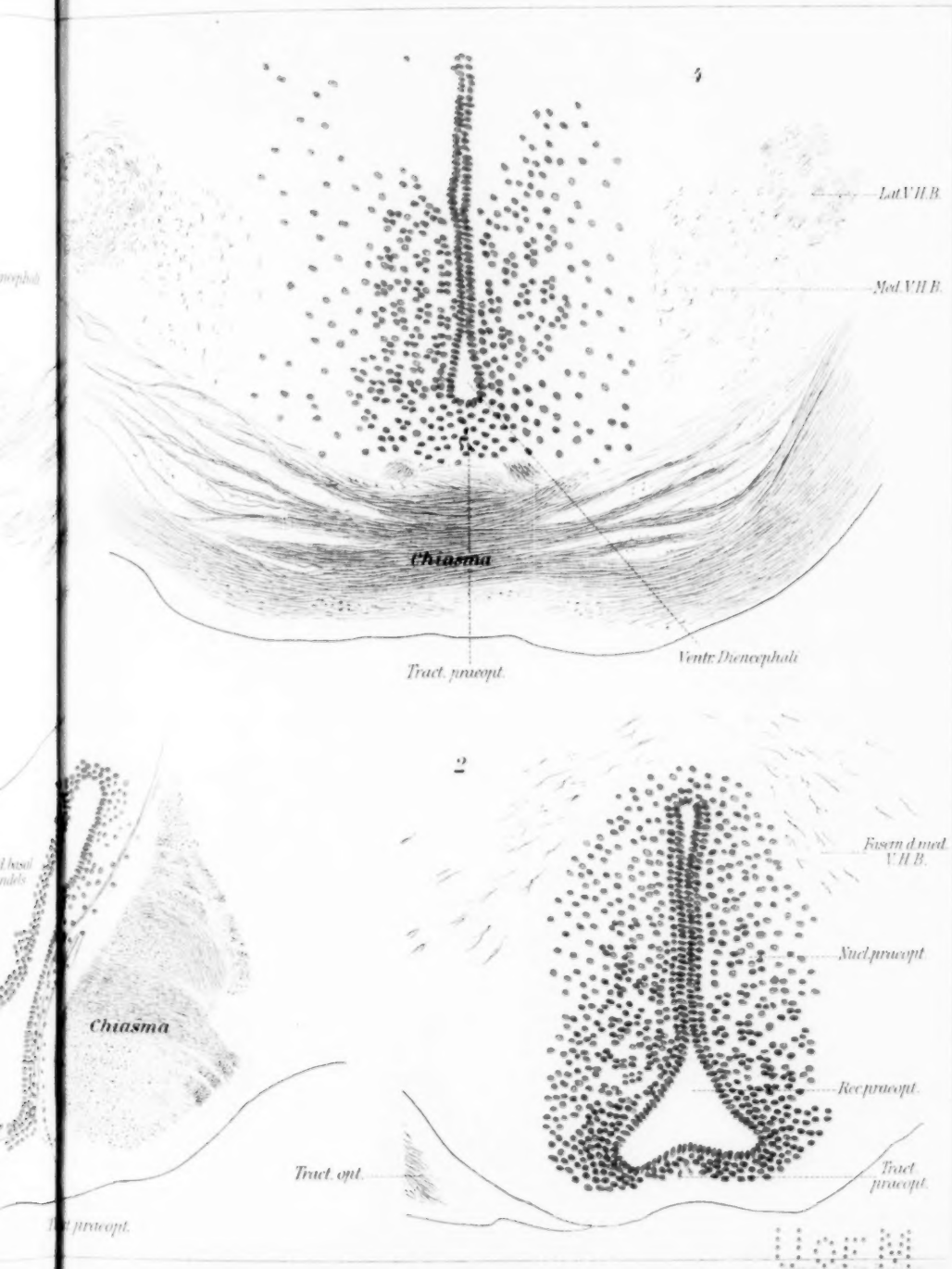
Taf. I.

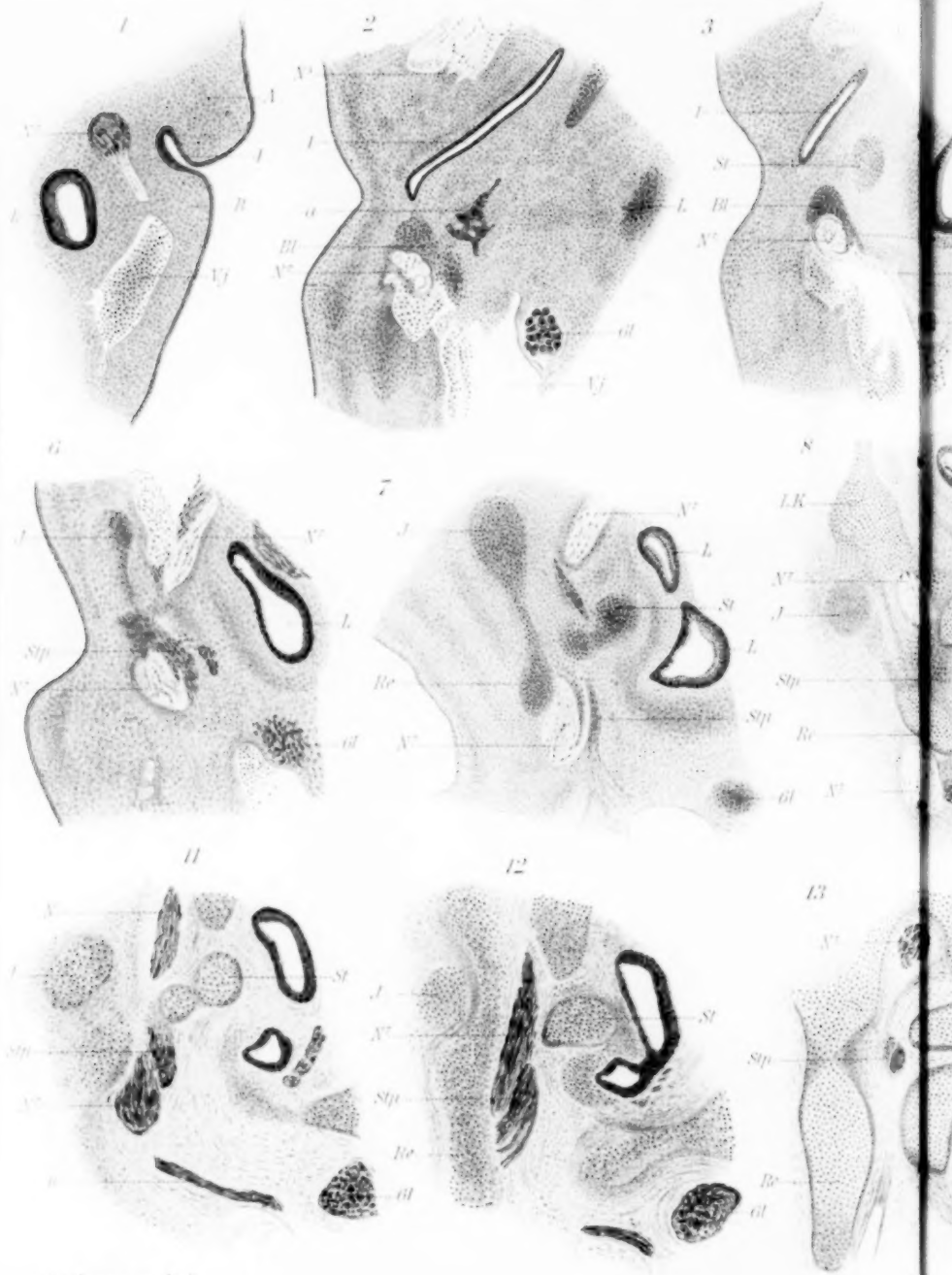


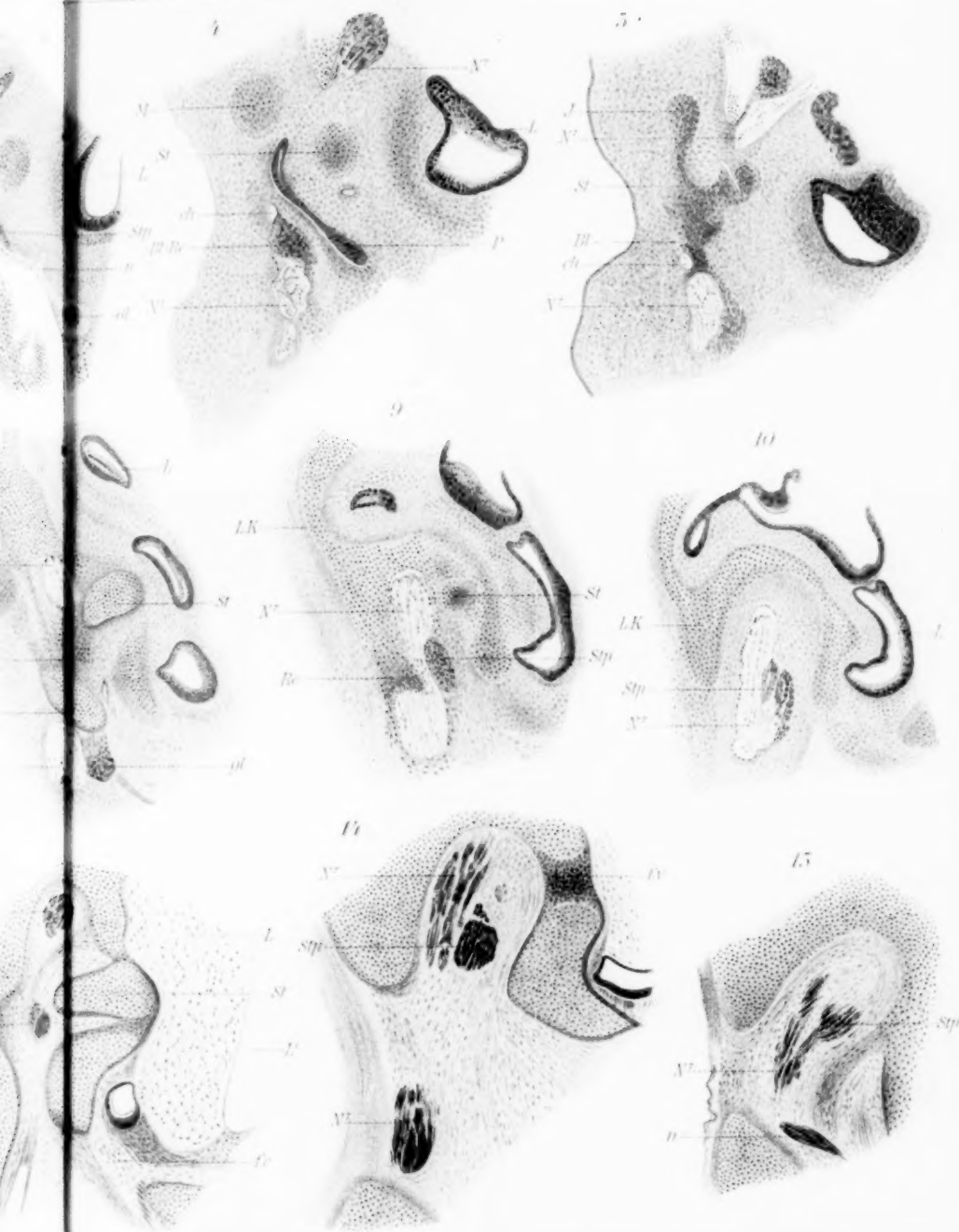
U or M

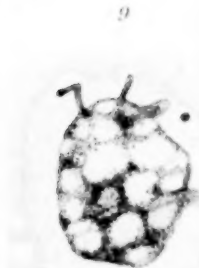
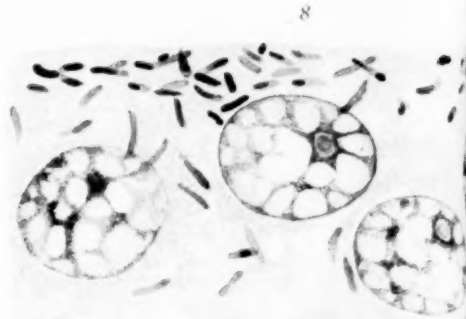
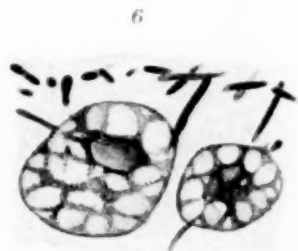
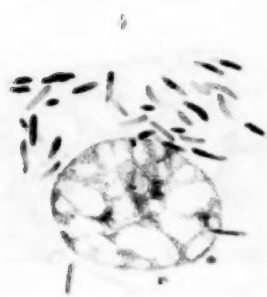








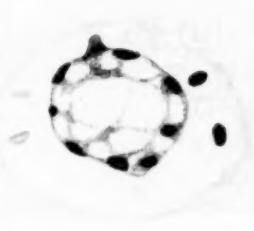




11

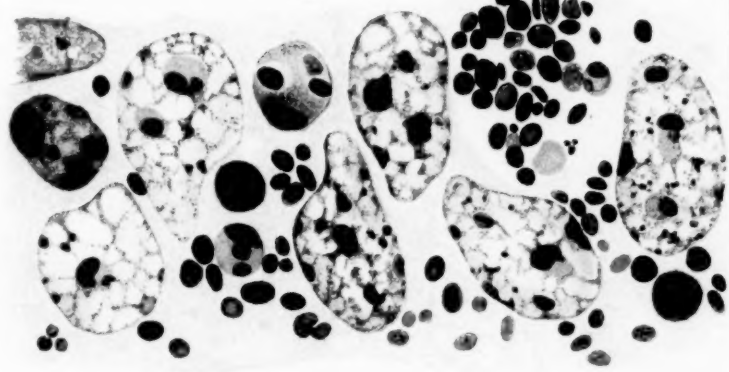
12

13

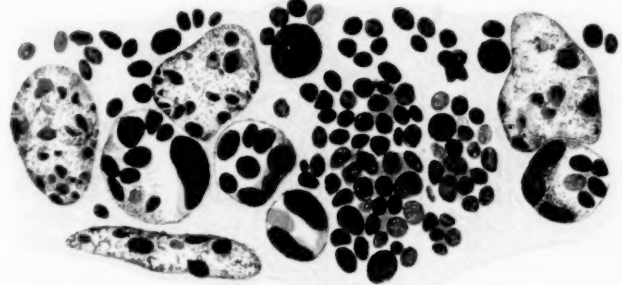


14

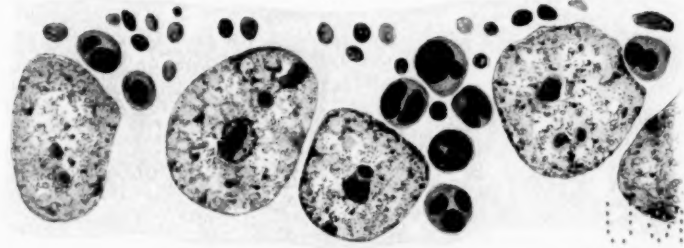
15



16

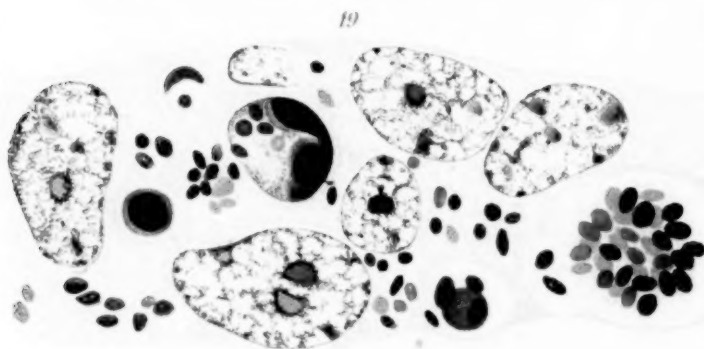
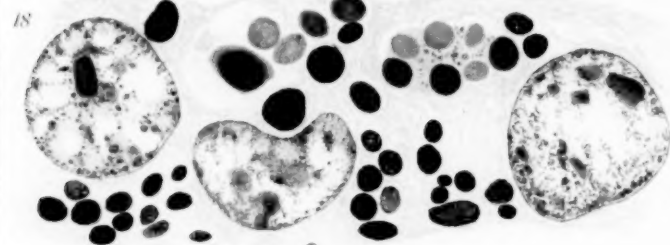


17

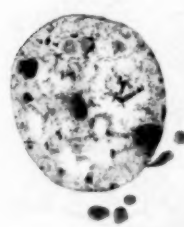
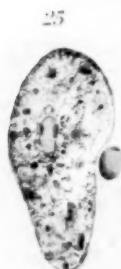
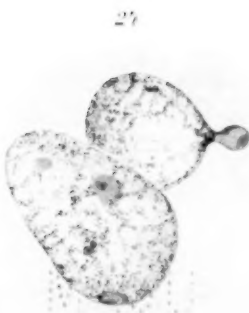
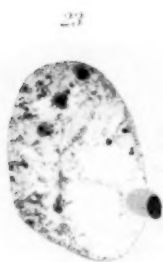


U.S.N.M.

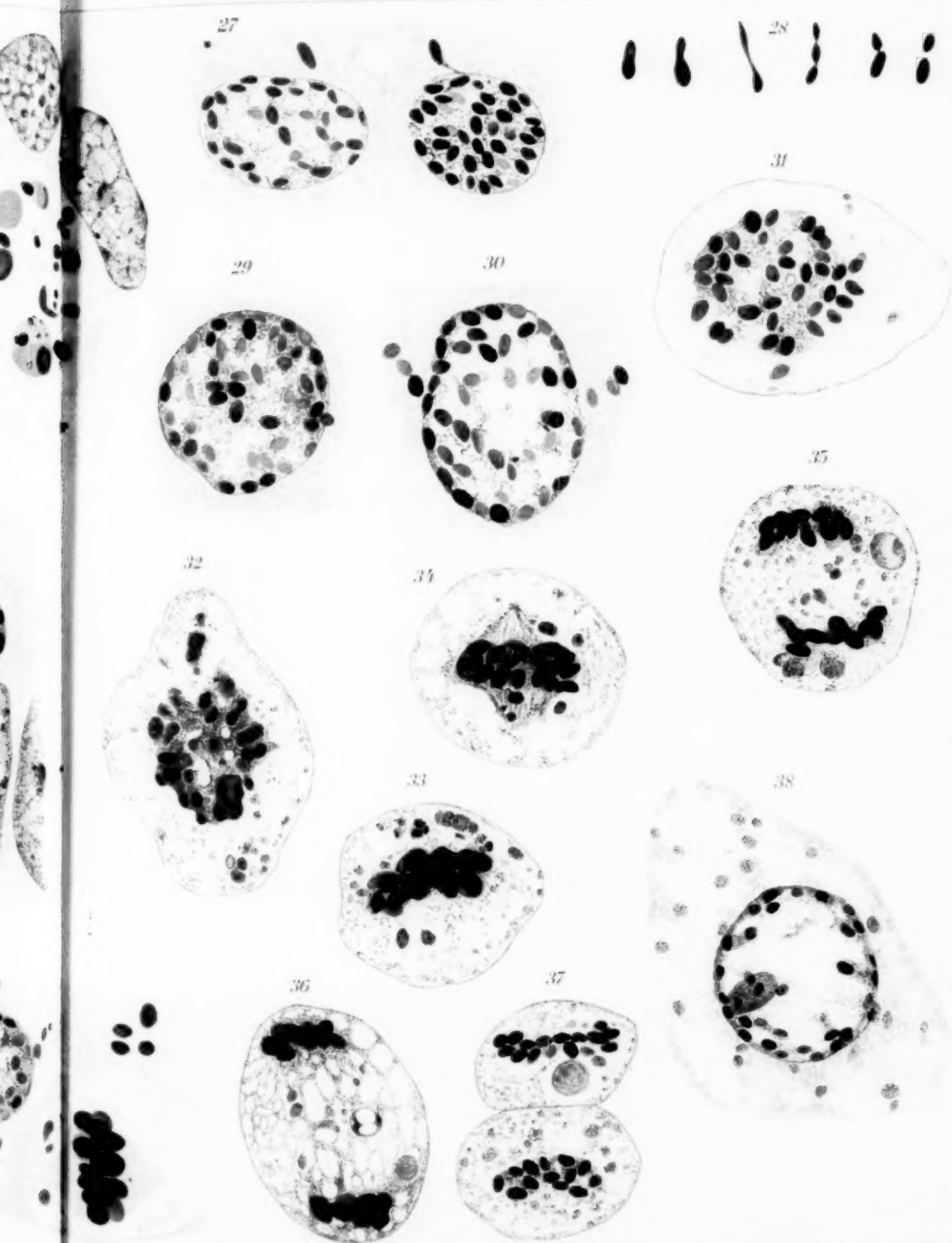
Reiner & W. W. F. 1910

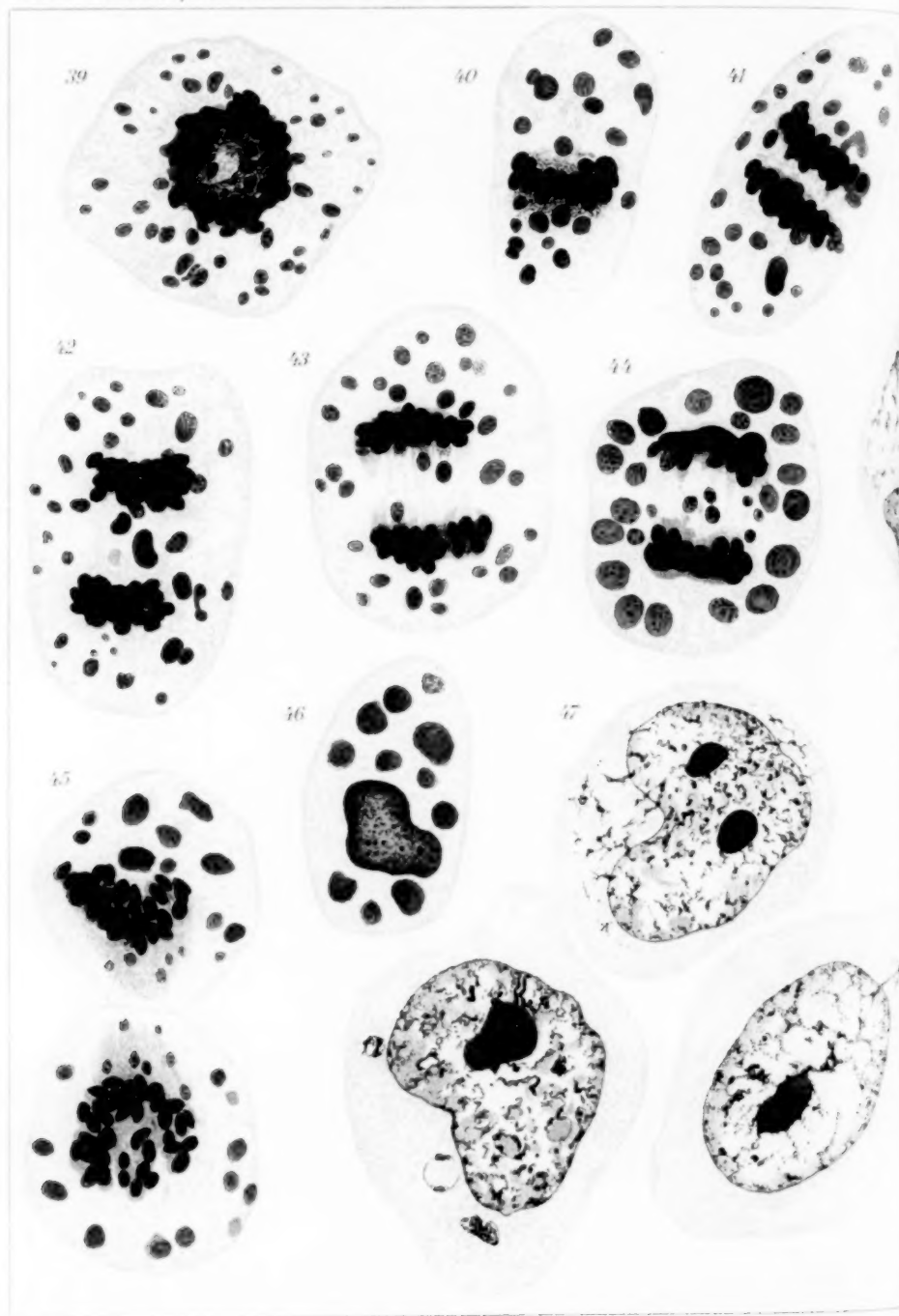


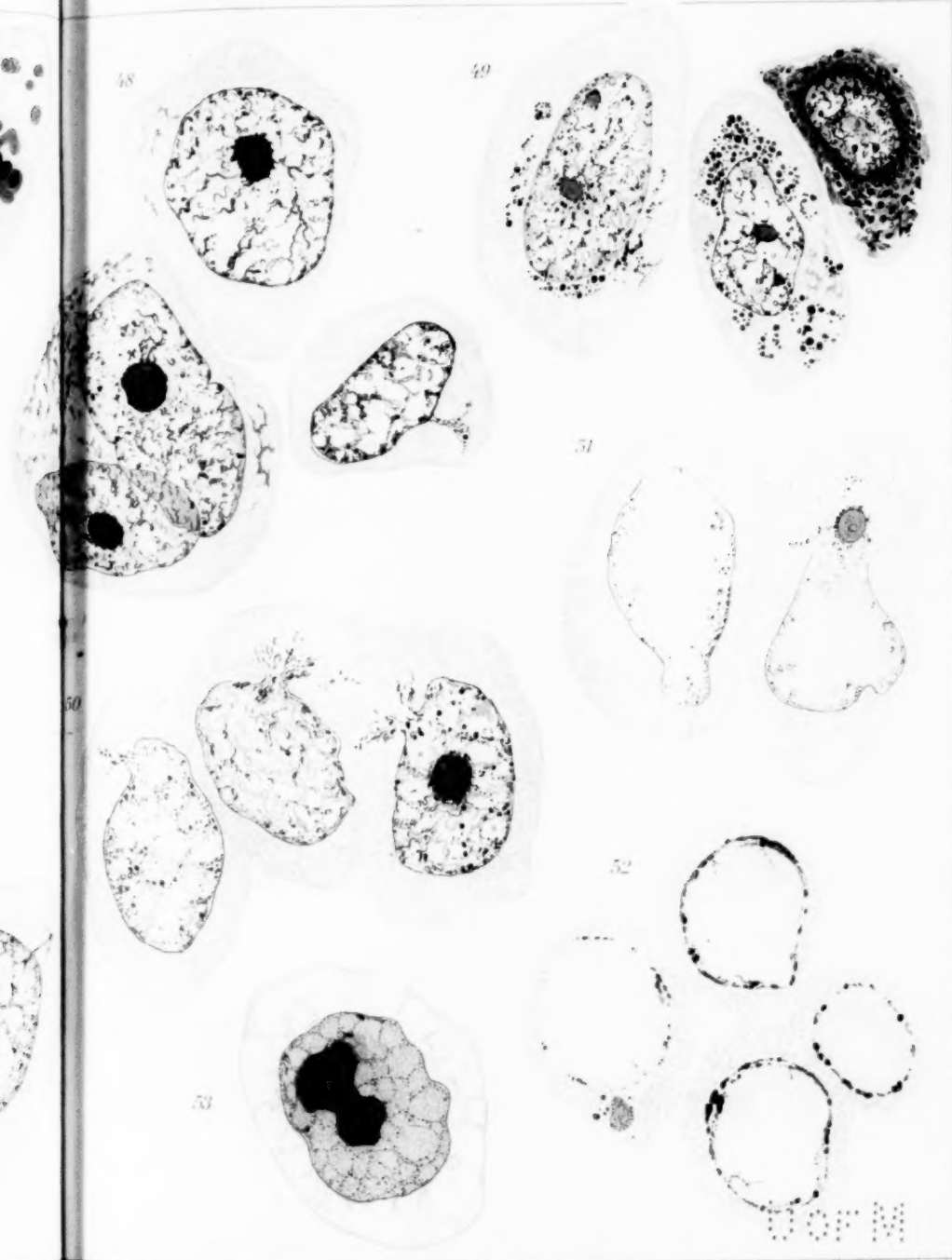
21







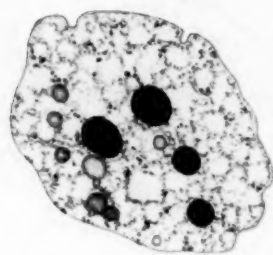




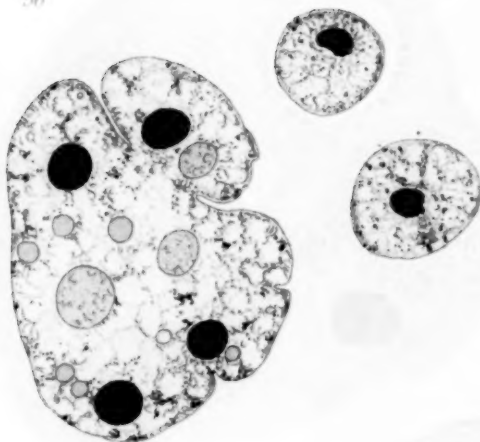
54



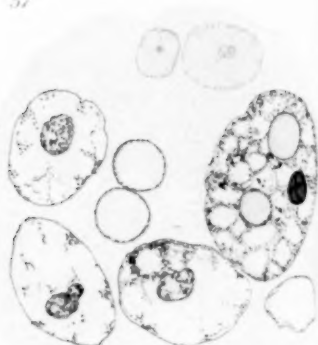
55



56



57



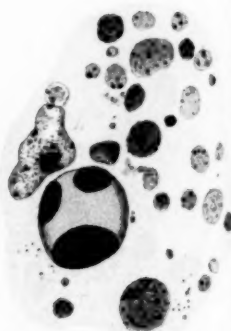
59



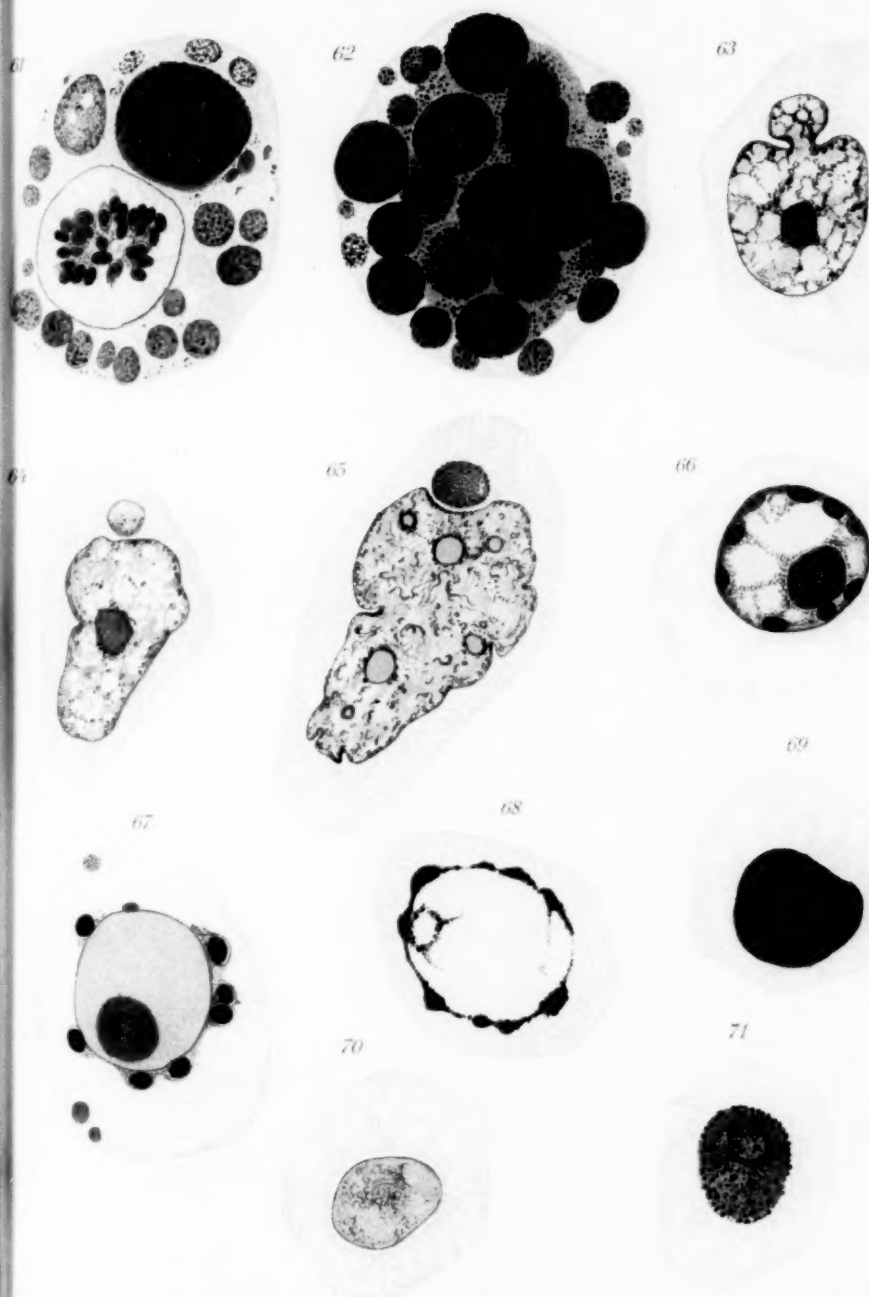
58

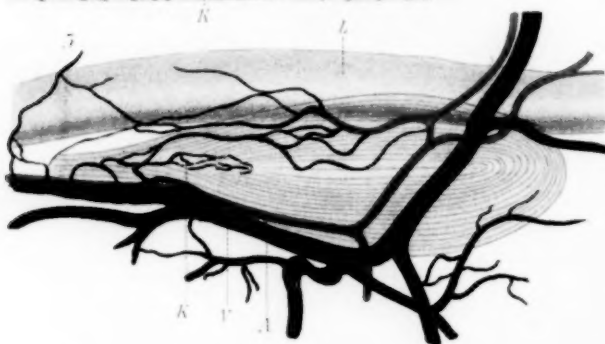
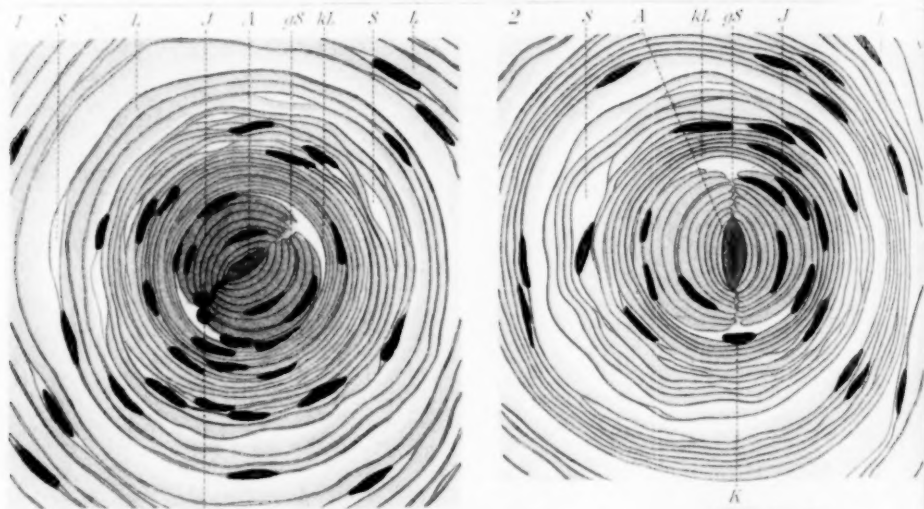


60

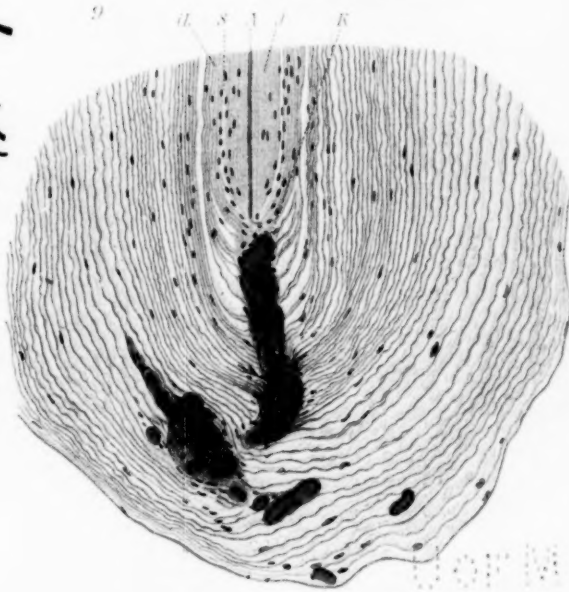
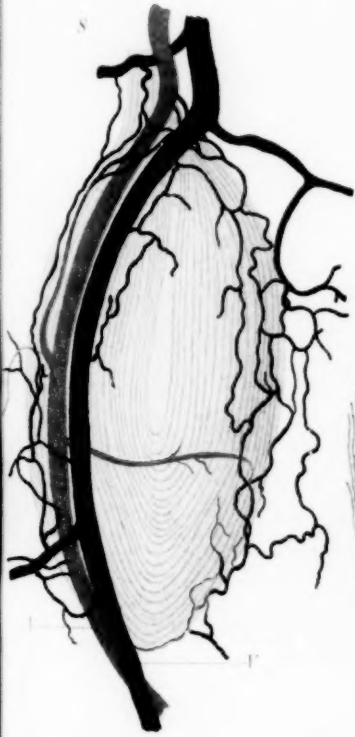
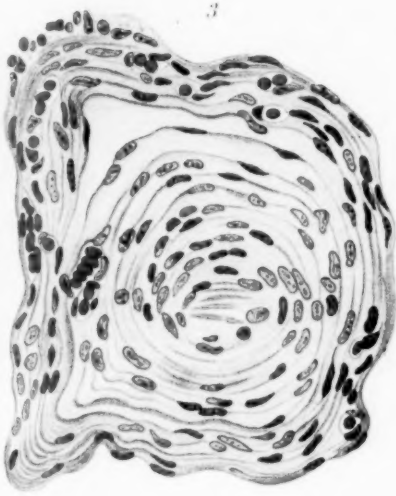


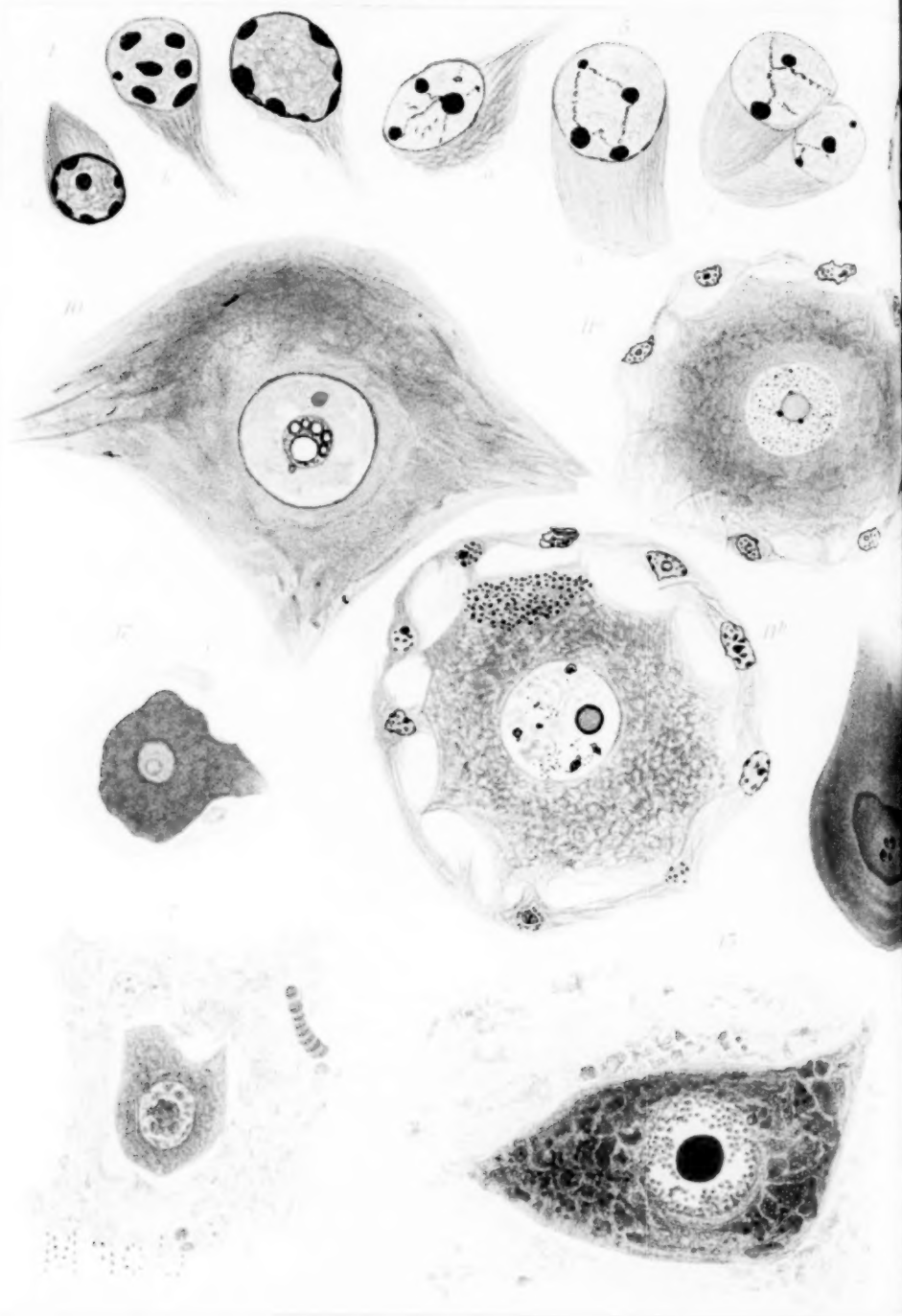
M 750 C

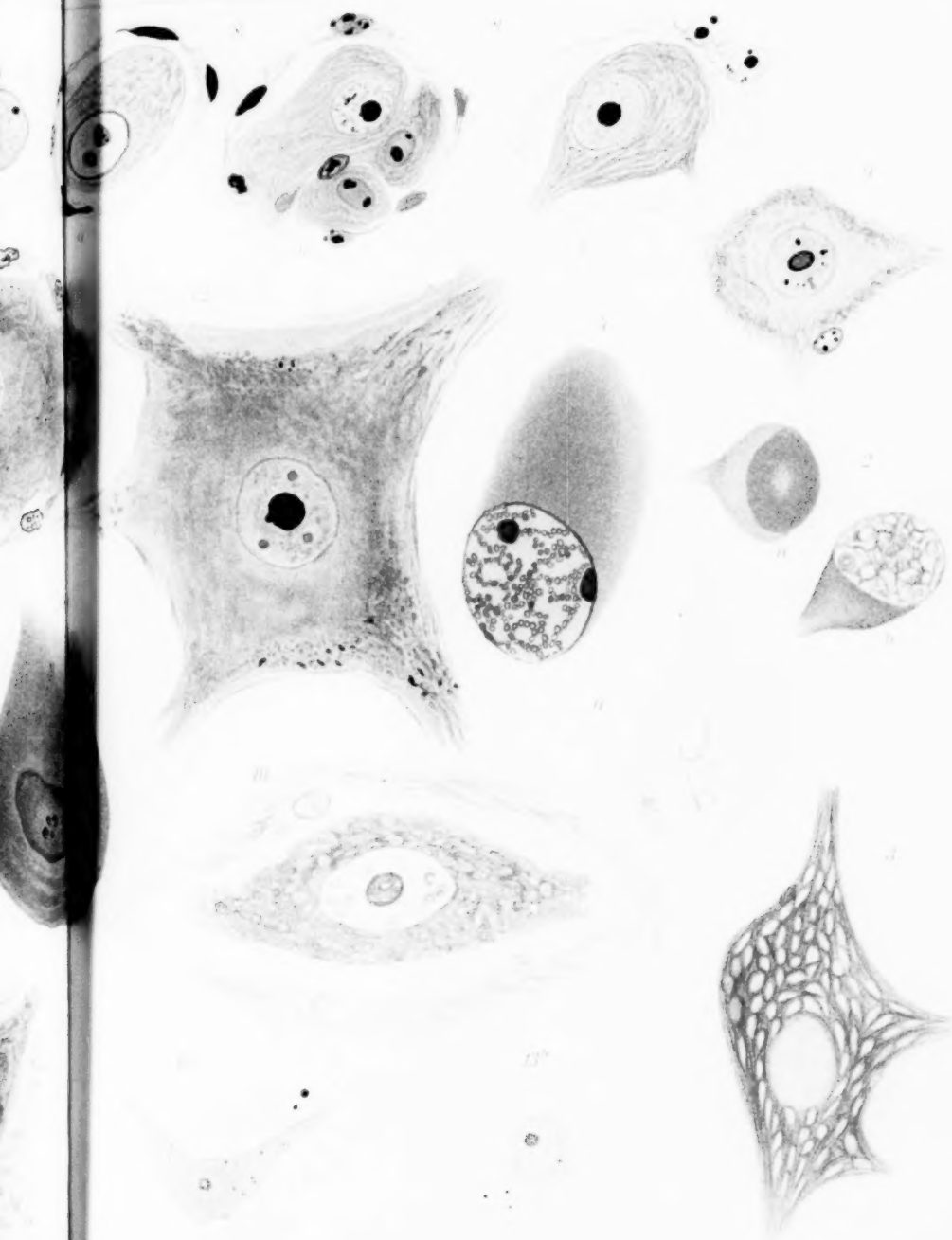


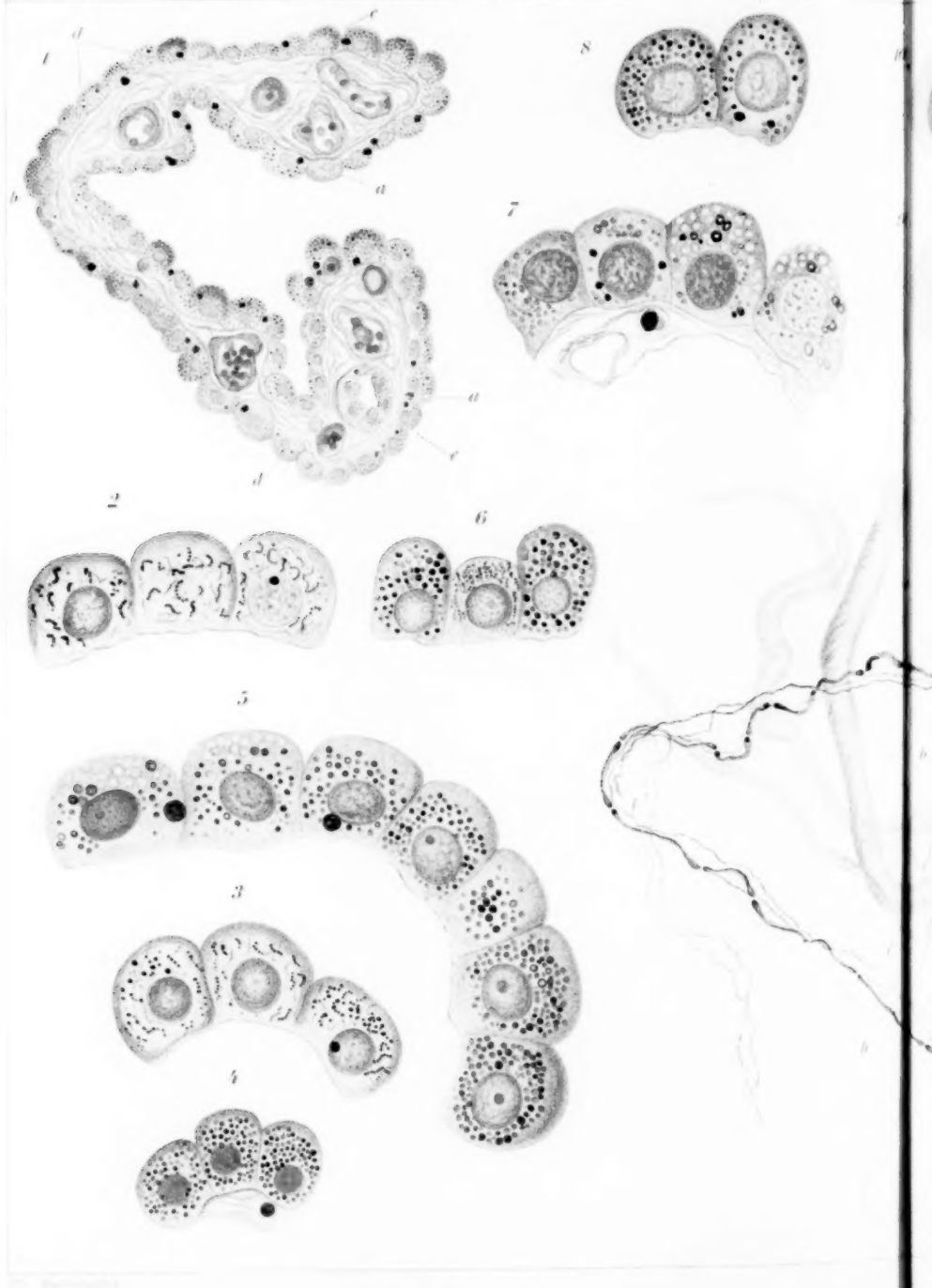


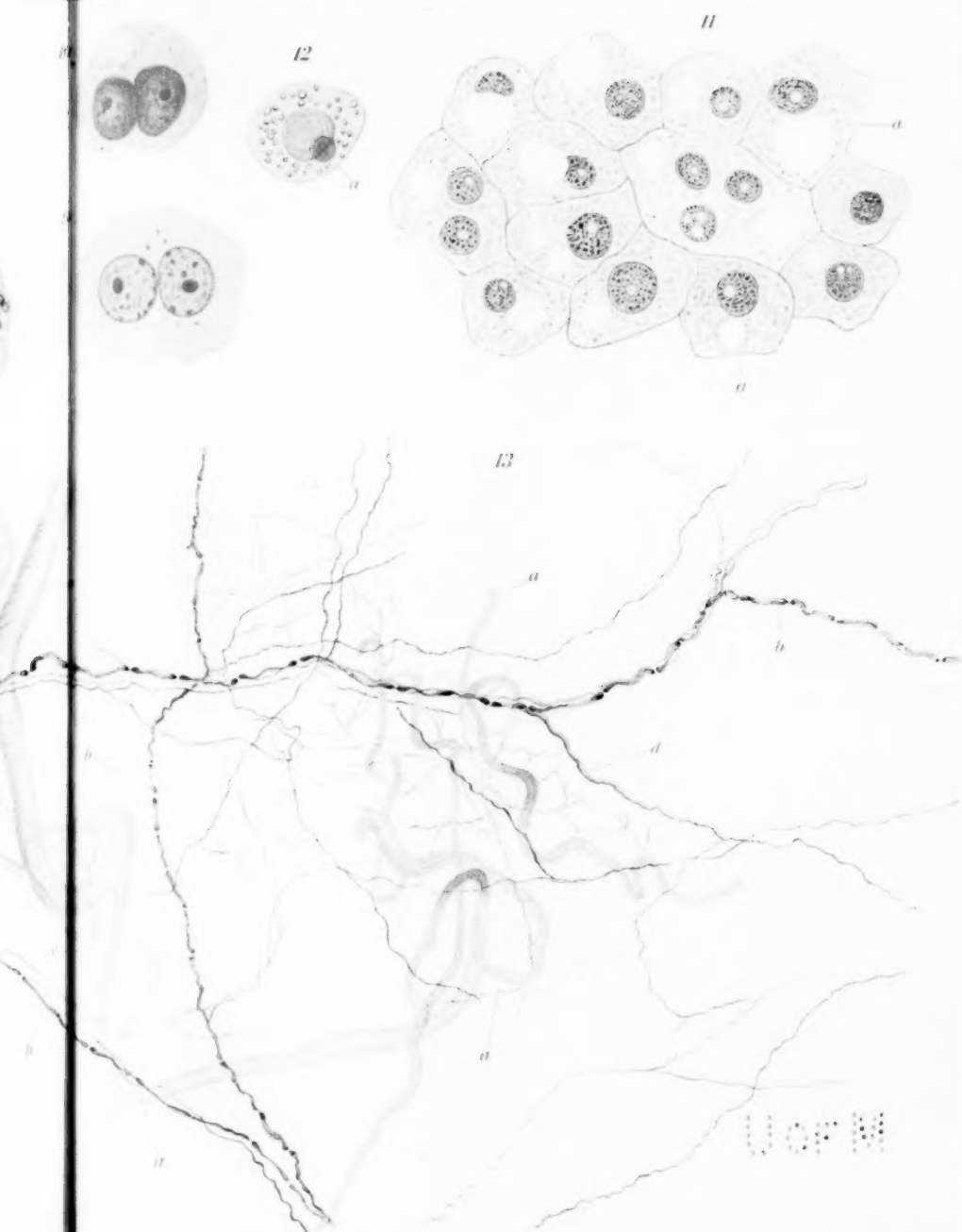














1



2



3



4



5



6



7



8



9



10



11



12



13



14





4



9



14



15



16



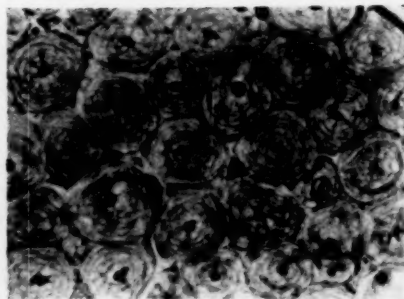
17



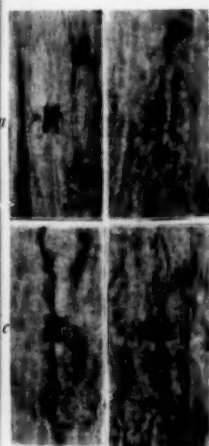
18



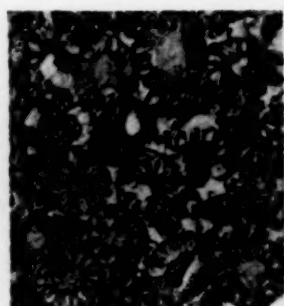
19



20



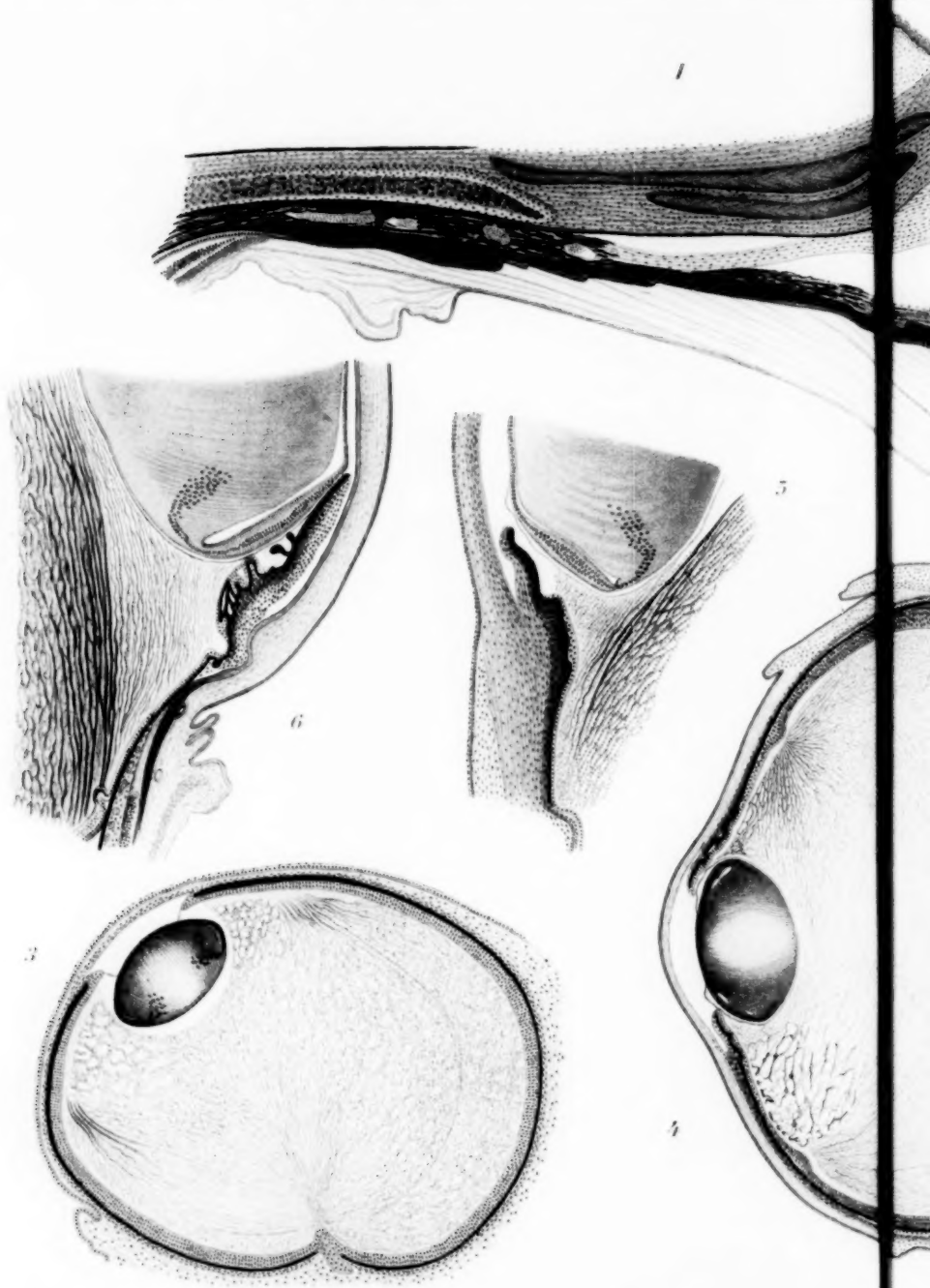
21



22



23







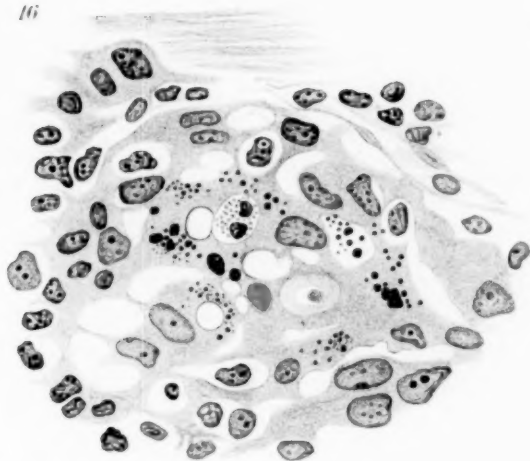
10



11



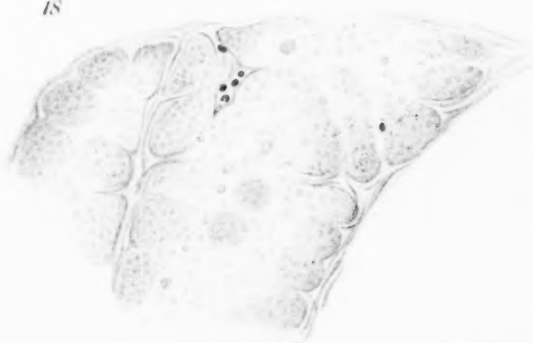
16



17



18

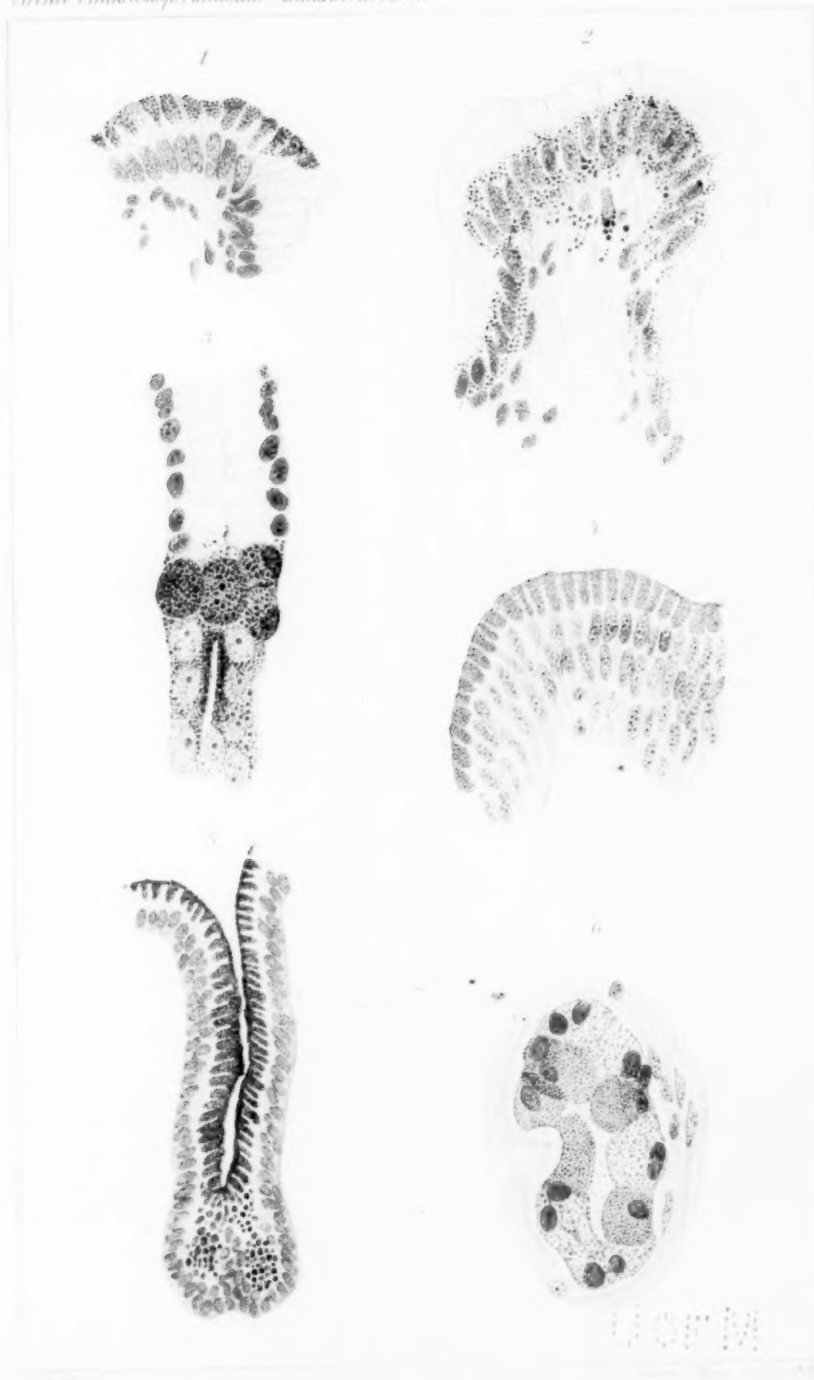


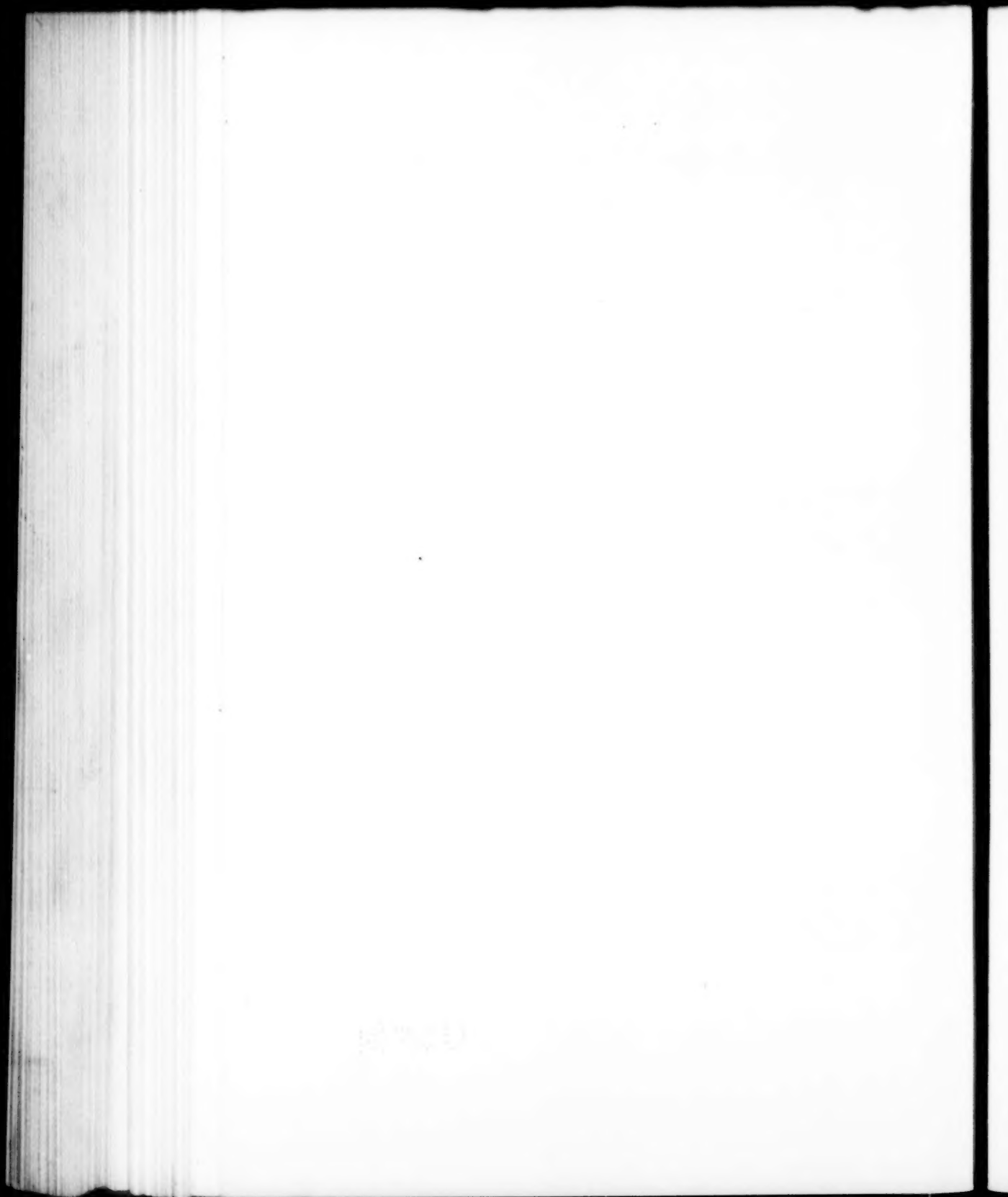
12

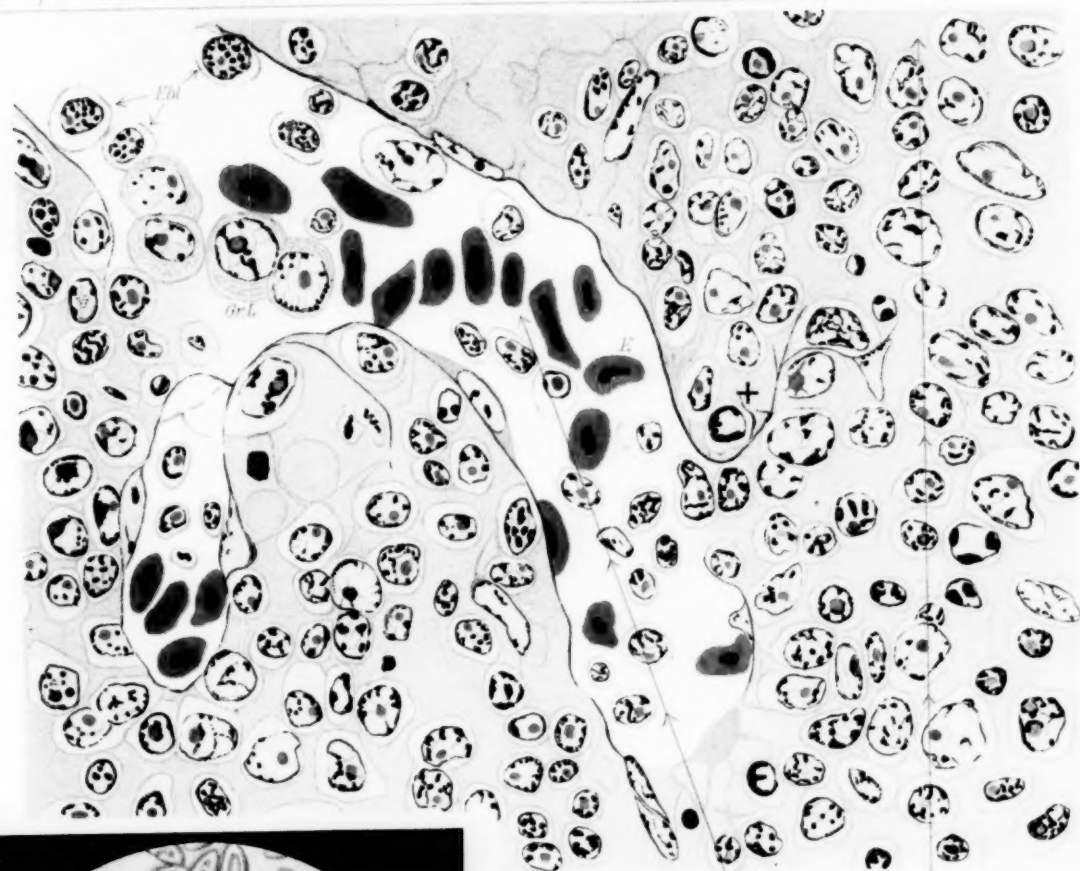






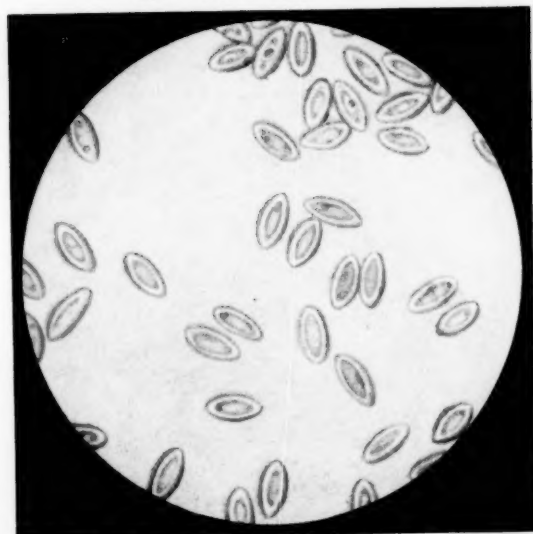




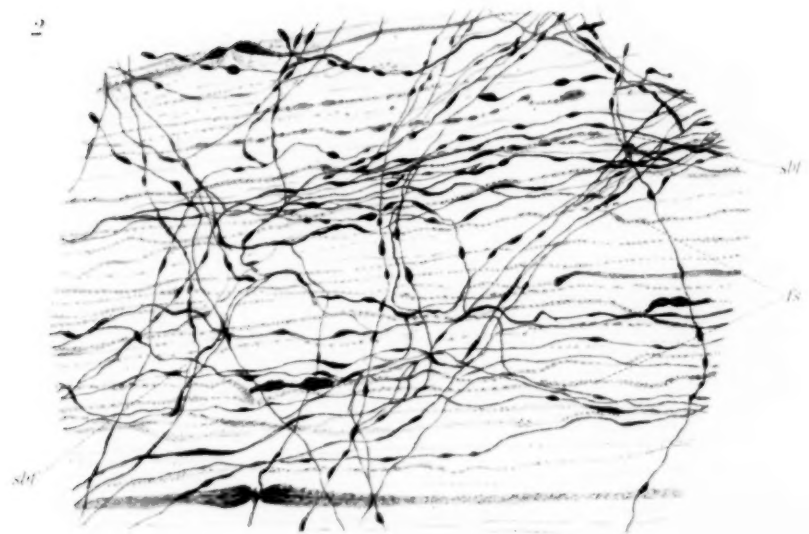
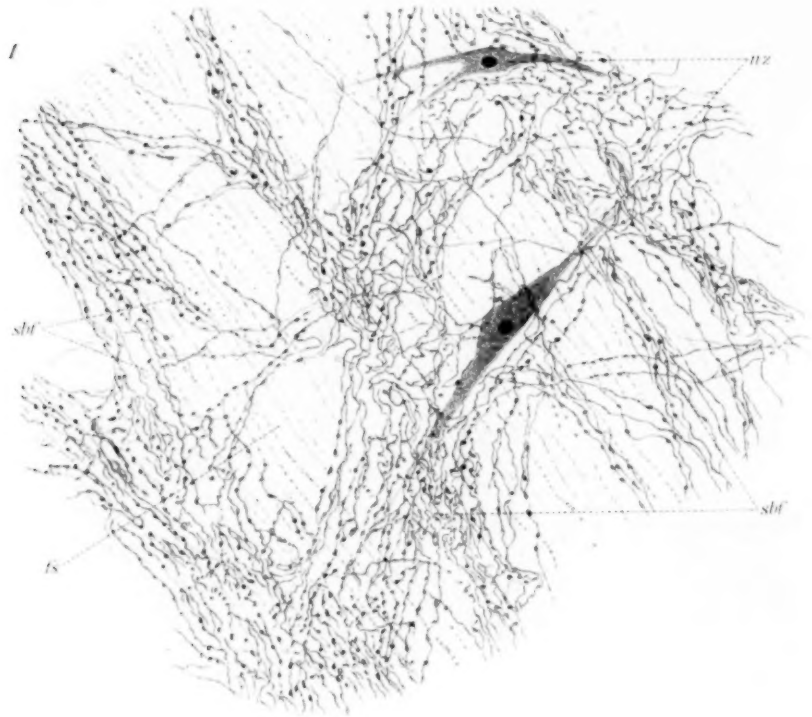


Lumen einer Venen  
kapillare

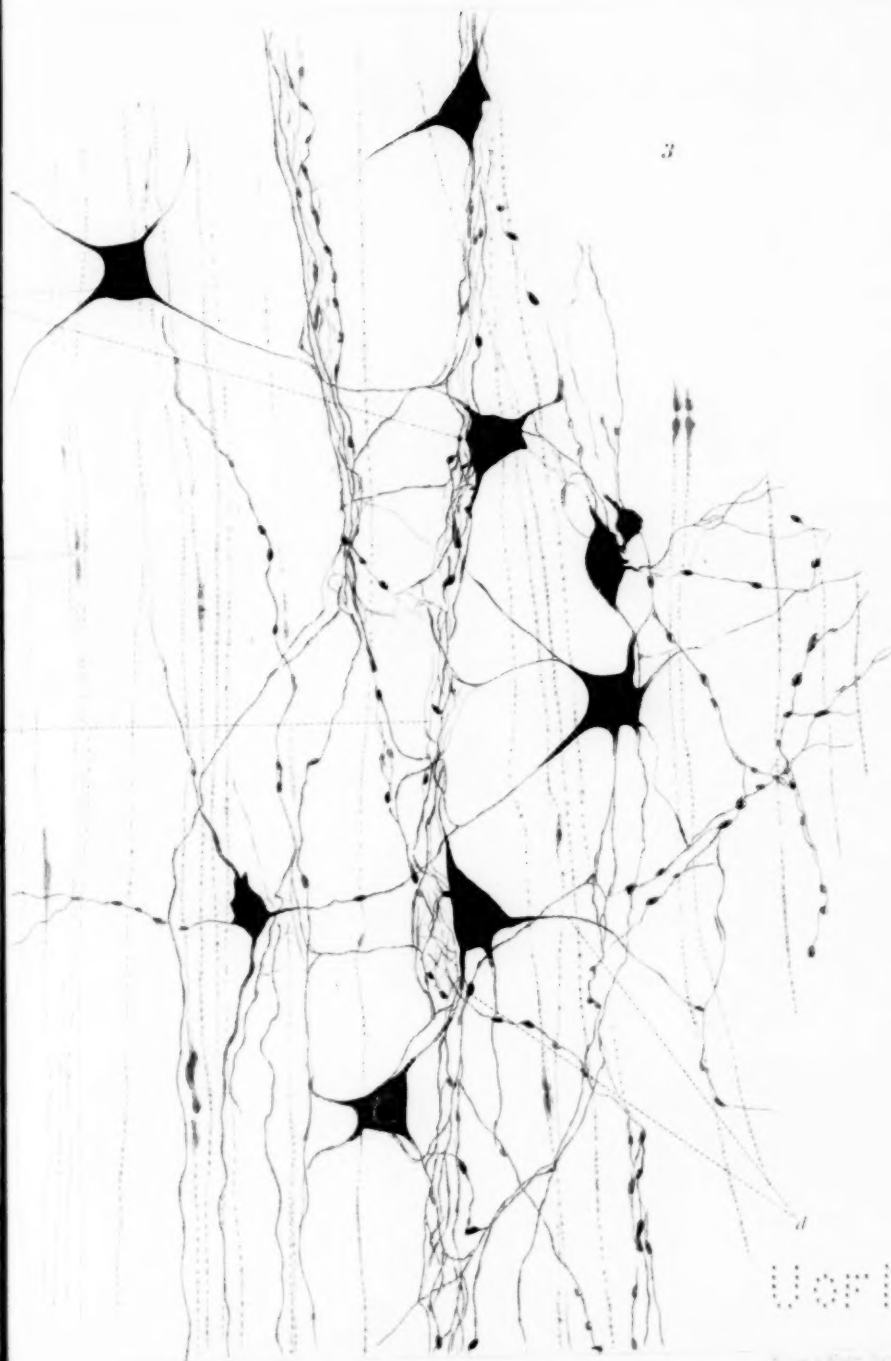
Lymphknötchen



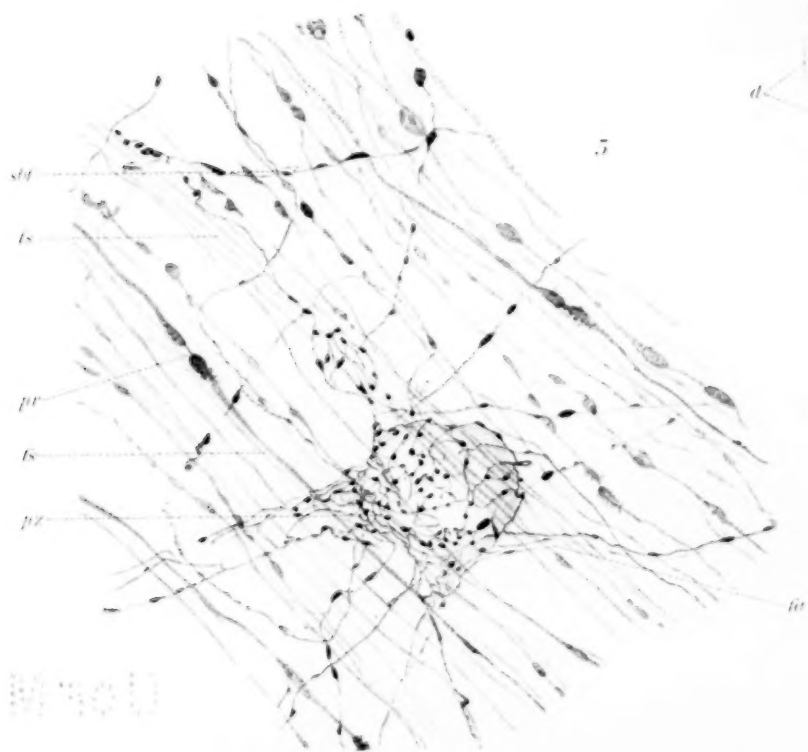
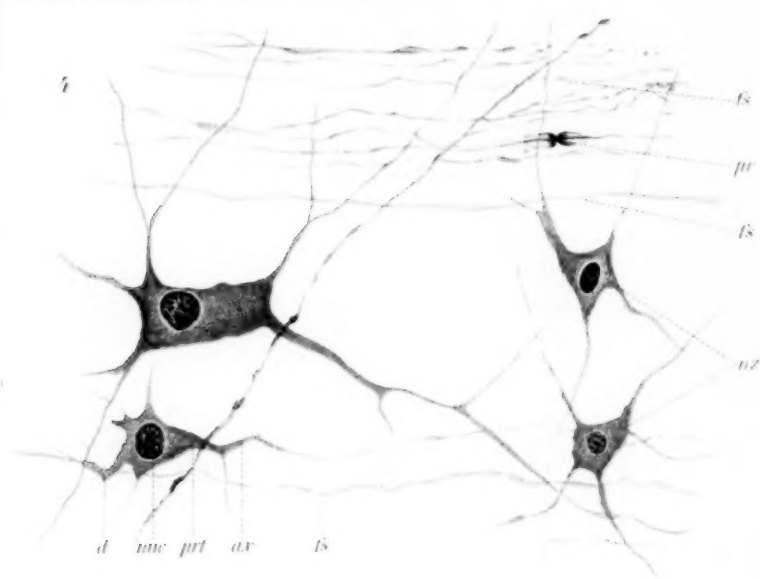
UoFM



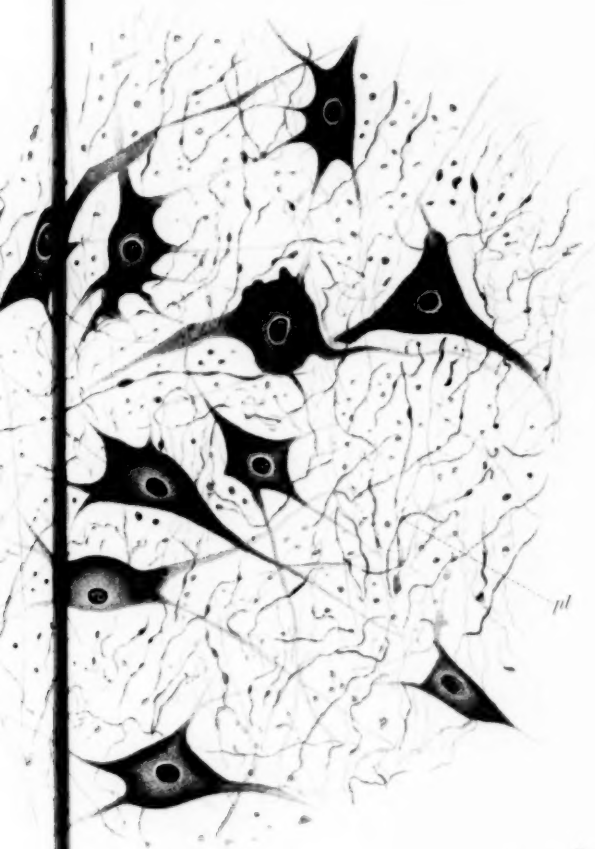
3



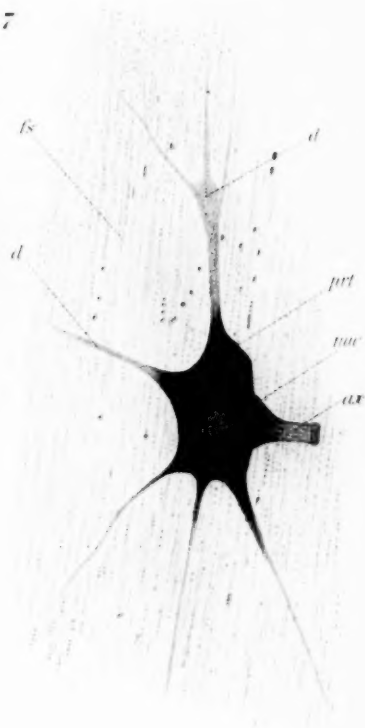
U of M



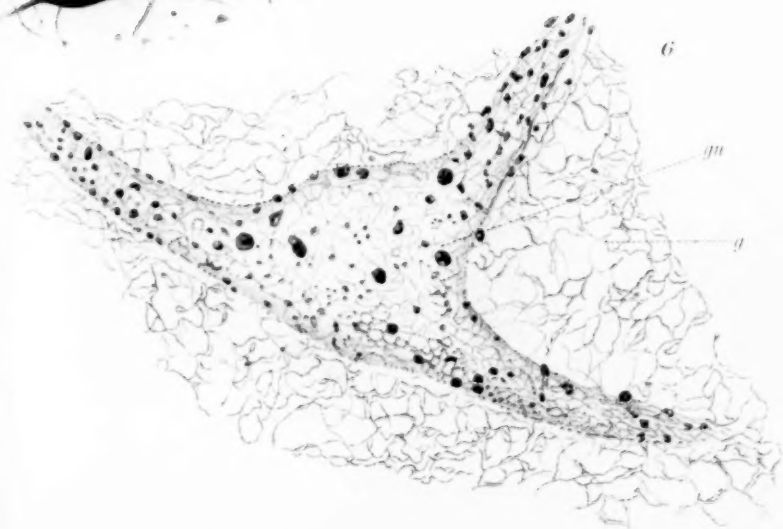




7



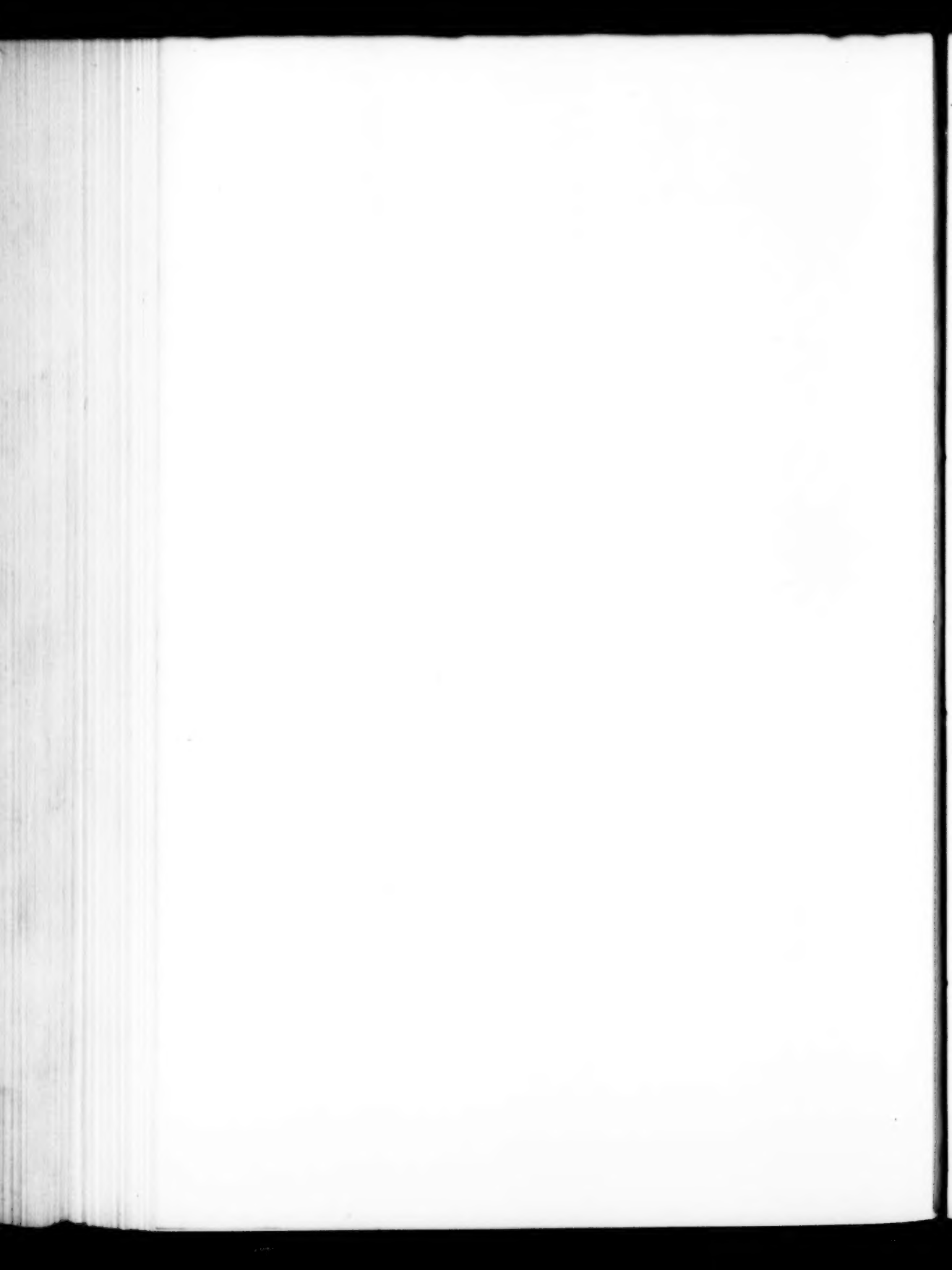
6





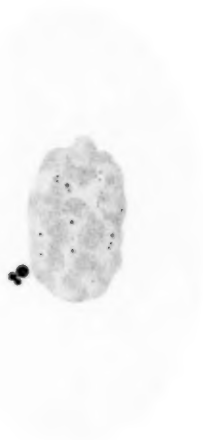


UorM





25



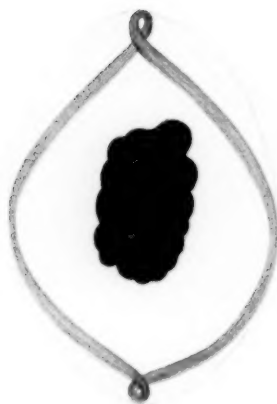
26



27



31



32



33

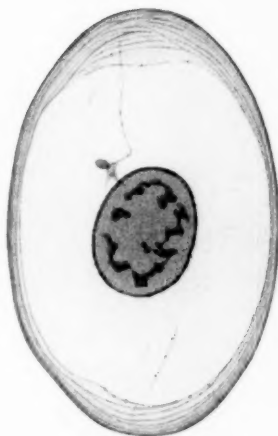




28



29



30



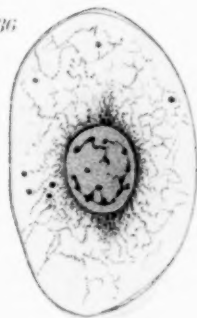
31



35



36



37



Uo r M

38



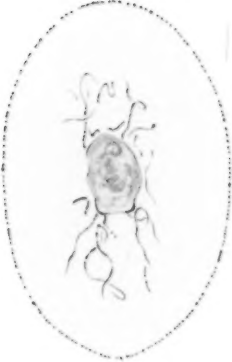
39



40



41



42



M. 706

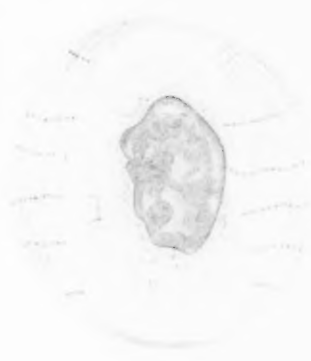
11



12



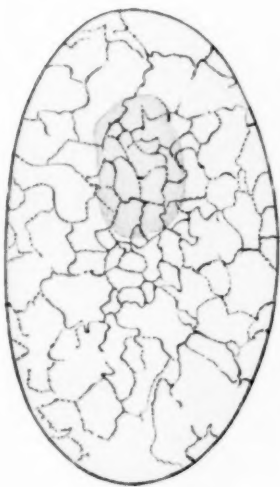
13



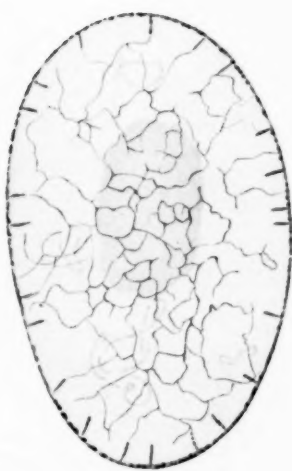
17



18



19



Abbildung



Abbildung

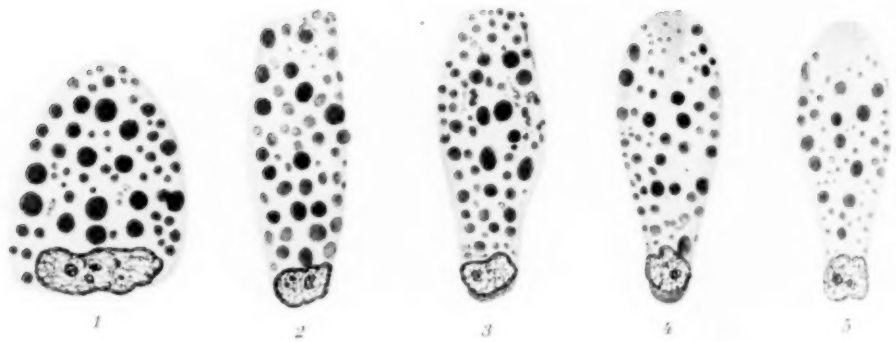


Abbildung C



Abbildung A

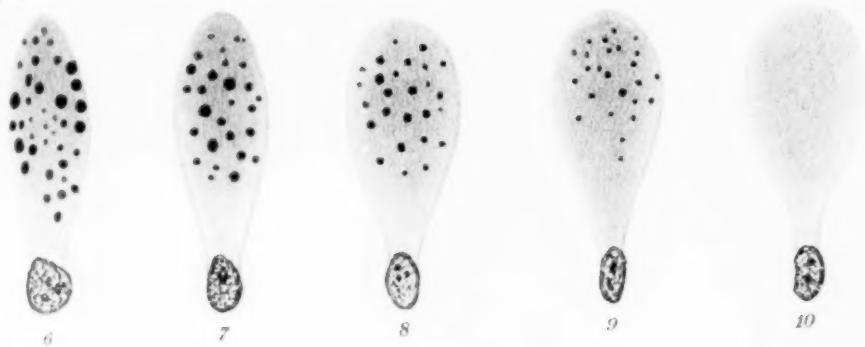


Abbildung B



Abbildung D



U or M

1904



# **ARCHIV**

für

## **Mikroskopische Anatomie**

### **I. Abteilung**

**für vergleichende und experimentelle  
Histologie und Entwicklungsgeschichte**

### **II. Abteilung**

**für Zeugungs- und Vererbungslehre**

herausgegeben

von

**O. Hertwig** und **W. Waldeyer**  
in Berlin

---

**Siebenundsiebzigster Band**

**II. Abteilung**

Mit 13 Tafeln und 29 Textfiguren.

---

**BONN**

Verlag von Friedrich Cohen

1911

# VIRGINIA

## THE VIRGINIA ARCHIVES

Published by the  
Virginia Historical Society  
in cooperation with the  
Library of Congress

Volume 1  
1606-1609

Edited by  
Theodor K. Rasmussen

Published by the  
University of North Carolina Press

Chapel Hill, North Carolina

1963

Copyright © 1963 by the University of North Carolina Press

Printed in the United States of America

Library of Congress Catalog Card Number: 63-21111

For sale by the University of North Carolina Press

and by the University of North Carolina Press

in the United States of America

# Inhalt.

## Abteilung II.

### Erstes Heft. Ausgegeben am 12. Mai 1911.

Seite

- Die Radiumkrankheit tierischer Keimzellen. Ein Beitrag zur experimentellen Zeugungs- und Vererbungslehre. Von Oscar Hertwig. (Aus dem anatomisch-biologischen Institut zu Berlin.) Erster Teil. Hierzu Tafel I—IV und 21 Textfiguren . . . . . 1

### Zweites Heft. Ausgegeben am 30. Juni 1911.

- Die Radiumkrankheit tierischer Keimzellen. Ein Beitrag zur experimentellen Zeugungs- und Vererbungslehre. Von Oscar Hertwig. (Aus dem anatomisch-biologischen Institut zu Berlin.) Fortsetzung. Hierzu Tafel V und VI und 2 Textfiguren . . . . . 97
- Radiumbestrahlung unbefruchteter Froscheier und ihre Entwicklung nach Befruchtung mit normalem Samen. Von Günther Hertwig. (Aus dem anatomisch-biologischen Institut zu Berlin.) Hierzu Tafel VII—IX und 3 Textfiguren . . . . . 165
- Mischlingsstudien V: Vorsamenbildung bei Mischlingen. Von Heinrich Poll. (Aus dem anatomisch-biologischen Institut der Universität Berlin.) Hierzu Tafel X und 3 Textfiguren . . . . . 210
- Über die physiologische Rolle der accessorischen Geschlechtsdrüsen der Säugetiere an der Hand der Beobachtungen der Biologie der Spermatozoen. Von Elias Iwanow. (Aus der physiologischen Abteilung des Laboratoriums der Veterin.-Verwaltung in Petersburg. Vortrag, gelesen auf dem Physiologischen Kongress in Wien) 240
- Literarisch-kritische Rundschau. The Sex Chromosomes. By Edmund B. Wilson . . . . . 249

### Drittes Heft. Ausgegeben am 30. August 1911.

- Chromosomenlängen bei Salamandra, nebst Bemerkungen zur Individualitätstheorie der Chromosomen. Von Friedr. Meves in Kiel. Hierzu Tafel XI und XII . . . . . 273
- Durch Radiumbestrahlung hervorgerufene Veränderungen in den Kernteilungsfiguren der Eier von Ascaris megalocephala. Von Paula Hertwig. (Aus dem anatomisch-biologischen Institut zu Berlin.) Hierzu Tafel XIII . . . . . 301
- Literarisch-kritische Rundschau. Bücher-Besprechungen von R. Krause, O. Hertwig, H. Poll . . . . . 313



**Archiv**  
für  
**Mikroskopische Anatomie**

---

**Siebenundsiebzigster Band**

**Erstes Heft**

**II. Abteilung für Zeugungs- und Vererbungslehre.**





Aus dem anatomisch-biologischen Institut zu Berlin.

## **Die Radiumkrankheit tierischer Keimzellen.**

**Ein Beitrag  
zur experimentellen Zeugungs- und Vererbungslehre.**

Von  
**Oscar Hertwig.**

Hierzu Tafel I—IV und 23 Textfiguren.

### **Vorwort.**

Die intensiven und eigentümlichen Wirkungen, welche Radiumstrahlen und die ihnen verwandten Röntgenstrahlen, wie von verschiedenen Seiten berichtet worden ist, auf lebende tierische Zellen und Gewebe ausüben, gaben mir Anlass, mich vor 2 Jahren mit diesem neuen Forschungsgebiet durch einige Kontrollversuche bekannt zu machen. Dabei vertiefte ich mich allmählich in den Gegenstand so sehr, dass die Zahl der Versuche immer mehr anwuchs und gleichzeitig neue Fragen auftauchten, die zu weiteren Untersuchungen einluden.

Nach einigen, mehr gelegentlich angestellten Beobachtungen an Eiern und Larven von Axolotl nahm ich Ostern 1909 die erste systematisch durchgeführte Reihe von Untersuchungen am befruchteten Ei von *Rana fusca* vor. Auf mehreren Entwicklungsstadien, während der ersten Teilung, auf dem Stadium der Morula, der Blastula und der Gastrula sowie auf dem Stadium der Medullarplatte bestrahlte ich das einzelne Ei für sich kürzere oder längere Zeit mit Radiumpräparaten und verfolgte genau die weitere Entwicklung eines jeden von ihnen.

Es zeigte sich bei der systematisch durchgeführten Prüfung, wobei zu jedem Versuch auch normale Kontrolleier dienen mussten, dass die Radiumstrahlung zu sehr verschiedenen Endergebnissen führt, 1. je nach der Stärke des angewandten Präparates, 2. je nach der Dauer der Einwirkung und 3. je nach dem Embryonalstadium, auf dem es angewandt wird! Wenn man aber diese drei Faktoren in richtiger Weise in die Rechnung stellt, so erweisen sich die Resultate von ziemlich gleichmässiger und gesetzmässiger Konstanz. Die Entwicklung des Eies wird

eine pathologische, wobei einzelne Organe mehr als andere von der Radiumstrahlung schädlich beeinflusst werden. Es entstehen mit ganz charakteristischen Eigenschaften ausgestattete Radiumlarven, wie ich die Missbildungen zu bezeichnen vorgeschlagen habe.

In den Pfingstferien dehnte ich meine Versuche auf die Geschlechtsprodukte von Seeigeln aus, die aus Rovigno lebend bezogen worden waren. Dabei machte ich die Entdeckung, dass Samenfäden längere Zeit (bis 18 Stunden) mit Radium bestrahlt werden können, ohne ihre Beweglichkeit und die Fähigkeit zu befruchten, zu verlieren. Die mit ihnen befruchteten Eier schlagen dann eine abnorme Entwicklung ein, als ob sie selbst direkt mit Radium bestrahlt worden wären, und gehen, je nachdem die befruchtenden Samenfäden kürzer oder länger bestrahlt worden waren, auf einem früheren oder späteren Entwicklungsstadium, wie die bestrahlten Froscheier, zugrunde.

Die hier sicher festgestellte Tatsache, dass eine vom Samenfaden erworbene Eigenschaft durch die Befruchtung auf das Ei übertragen wird, und dass die übertragene Eigenschaft die Entwicklung des Eies beeinflusst und sich in ihren Wirkungen auf die Gestaltung des Keimes zum Gegenstand eingehender Studien machen lässt, erschien mir von prinzipieller Wichtigkeit und als ein Weg, den schwierigen Problemen der Vererbung mittels des Experimentes von einer Seite näher zu treten. Es erschien mir daher von Wert, die Wirkung, welche die Bestrahlung des Samens durch Radium auf das durch ihn später befruchtete Ei ausübt, auch noch an anderen Objekten, namentlich aber an einem Vertreter der Wirbeltiere in Anbetracht ihrer höheren und reicheren Organdifferenzierung, zu untersuchen. Trotzdem das Sommersemester mir nur wenig freie Zeit zur Ausführung eigener wissenschaftlicher Arbeit lässt, versuchte ich noch am grünen Wasserfrosch einige Experimente anzustellen, konnte aber wegen der vorgeschrittenen Jahreszeit, da das Laichgeschäft Ende Juni schon so gut wie beendet war, nur ein brauchbares Pärchen durch freundliche Vermittlung meines Bruders aus München erhalten. Auch die an diesem Material ausgeführten Versuche führten zu Ergebnissen, die mit den an Seeigeln gewonnenen in guter Übereinstimmung standen; sie konnten aber doch nur als ein vorläufiger Probeversuch betrachtet werden, der guten Erfolg verhieß und daher zur Fortsetzung ermutigte.

Die Fortsetzung führte ich denn auch in den Monaten März und April 1910 während der Laichperiode von *Rana fusca* aus. Was der Probeversuch erwarten liess, konnte jetzt nicht nur bestätigt, sondern im einzelnen genauer untersucht werden, wobei sich auch neue Fragestellungen ergaben. So liegt auf der Hand, dass der Versuch, die Samenfäden zu bestrahlen und mit ihnen normale Eier zu befruchten, eine Ergänzung und gleichsam sein Gegenstück findet in einem zweiten Versuch, in welchem die reifen, dem Uterus entnommenen Eier vor der Befruchtung bestrahlt und dann mit normalen Samenfäden befruchtet werden. Da ich selbst durch genaueres Studium der einen Versuchsreihe vollständig beschäftigt war, machte mein Sohn Günther, der mir bei meinen Froschexperimenten behülflich war und für dieselben grosses Interesse zeigte, die zweite Frage zum Gegenstand einer selbständig durchgeführten Versuchsreihe, über deren Ergebnisse er in einer eigenen Mitteilung berichten wird.

Über den Gang meiner Untersuchungen habe ich bis jetzt zwei kurze Mitteilungen in den Sitzungsberichten der Preussischen Akademie der Wissenschaften gemacht, die erste am 15. Juli 1909, die zweite am 28. Juli 1910. In denselben habe ich über die Versuchsanordnung und über das, was sich durch Beobachtung der lebenden Eier und Embryonen feststellen lässt, ferner auch über einige allgemeine Schlüsse, die sich hieraus ziehen lassen, kurz berichtet. Seitdem ist das Beobachtungsmaterial noch weiter angewachsen. Denn von allen Experimenten wurden Eier, Embryonen und Larven vom Frosch, vom Axolotl und von zwei Seeigelarten, die durch die Radiumbestrahlung verändert worden waren, nach einem bestimmten Plan auf verschiedenen Stadien ihrer abnormen Entwicklung konserviert und zum Gegenstand weiterer mikroskopischer Studien gemacht. Dadurch konnten die Beobachtungen am lebenden Objekt nicht nur gesichert, sondern auch durch mikroskopisches Studium der Veränderungen bei der Entwicklung der einzelnen Organe, Gewebe und Zellen ergänzt und erweitert werden. Auch diese Arbeiten sind jetzt soweit fortgeschritten, dass ich an die ausführliche Darstellung der Radiumexperimente herangehen kann.

Die Veröffentlichung beabsichtige ich in drei Teilen vorzunehmen. Die zwei ersten Teile werden von den Versuchen handeln, zu denen die Eier von Amphibien gedient haben.

In dem einen werde ich die Ergebnisse besprechen, zu denen die Radiumbestrahlung des befruchteten Eies am Beginn des Furchungsprozesses sowie die Bestrahlung der männlichen Geschlechtszellen vor ihrer Verwendung zur Befruchtung geführt haben. Ergänzt wird dieser Teil durch eine Mitteilung von G. Hertwig über die Radiumbestrahlung reifer Froscheier vor ihrer Befruchtung mit normalen Samenfäden.

In einem zweiten Teil sollen dann die Veränderungen beschrieben werden, welche Bestrahlung der Eier nach Ablauf des Furchungsprozesses auf einzelnen charakteristischen Embryonalstadien, wie auf dem Stadium der Gastrula, der Bildung der Nervenplatte und Nervenrinne hervorruft.

Der dritte Teil endlich wird von den Experimenten an Echinodermeneiern berichten.

Von den drei Radiumpräparaten, welche ich für meine Versuche verwandt habe, habe ich zwei von der Preussischen Akademie der Wissenschaften, ein drittes von der Kaiser Wilhelms-Akademie erhalten. Nach ihrer Stärke werde ich dieselben im folgenden als Radium I, II und III bezeichnen. Nach Bestimmungen, die durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Geheimrat Rubens im hiesigen physikalischen Institut vorgenommen wurden, hatte Präparat I eine Aktivität von 7,4 mg reines Radiumbromid, Präparat II von 5,3 mg und Präparat III von 2,0 mg.

Ehe ich zur Besprechung meiner Experimente übergehe, schicke ich eine historische Einleitung voraus, in welcher ich einen kurzen Überblick über die Verwendung der Radiumstrahlung für biologische Untersuchungen geben werde.

### **Geschichte der Radiumexperimente auf biologischem Gebiete.**

Schon bald nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen, sowie der überraschenden physikalischen Eigenschaften des Radiums hatten die Physiker auch Gelegenheit, an ihrem eigenen Körper auf die intensiven Wirkungen aufmerksam zu werden, welche die neuen Strahlenarten auf lebende Gewebe ausüben. Becquerel und Curie zogen sich bei ihren Radiumversuchen heftige Hautentzündungen zu, die sich durch ihr allmähliches Auftreten, ihren chronischen Verlauf und ihre schwere Heilbarkeit auszeichneten. Als Becquerel, mit den physiologischen Wirkungen des Radiums

noch unbekannt, eine grössere Quantität der neuentdeckten Substanz in einem Gefäss eingeschlossen während einiger Stunden in einer Tasche mit sich herum trug, sah er erst nach längerer Zeit eine Entzündung an einer benachbarten Hautstelle auftreten und zum Ausgangspunkt eines tiefen Geschwürs werden. Ärzte und Biologen, hierdurch aufmerksam gemacht, wandten sich daher im Anschluss an die epochemachenden Entdeckungen der Physiker bald dem Studium der Wirkungen zu, welche Röntgen- und Radiumstrahlen an den von ihnen getroffenen Organismen ausüben. Uns interessieren hier hauptsächlich die biologischen Radiumexperimente, die mit Beginn des neuen Jahrhunderts gleichzeitig bei Pflanzen und Tieren von einer grösseren Zahl von Forschern ausgeführt worden sind.

Auf botanischem Gebiet sind in erster Reihe Körnicke und Guilleminot zu nennen. Körnicke studierte die Radiumwirkung an den Vegetationskegeln von Wurzeln und an jungen Blütenknospen von *Lilium Martagon*. Diese wurden 1 Stunde bis 3 Tage bestrahlt und in Zwischenräumen von 1—14 Tagen zur mikroskopischen Untersuchung fixiert. An eigentümlichen Veränderungen des Kerns konnte eine Beeinflussung des Chromatins durch die Bestrahlung festgestellt werden, während das Protoplasma normal blieb. Bei 2—3 tägiger Bestrahlung wurde der Anthereninhalt ausserordentlich geschädigt. In den Pollenmutterzellen war der Kernfaden zu einem Klumpen zusammengezogen. Nach 5—6 Tagen war er in eine vollständig homogene Kugel verwandelt, welche begierig Safranin aufnahm. In anderen Fällen wurden Tetradenzellen beobachtet, die neben einem grossen mehrere kleine Kerne enthielten. Die übergrosse Menge extranucleärer Nucleolen im umgebenden Plasma deutete ebenfalls darauf hin, dass hier eine Störung der normalen Verhältnisse eingetreten war. Der aus bestrahlten Pollenmutterzellen entstandene Pollen hat später ganz oder teilweise den Plasmainhalt eingeblüsst. Während so die generativen Zellen besonders in den chromatischen Bestandteilen ihrer Kerne durch die Radiumbestrahlung stark geschädigt wurden, blieben die Kerne der vegetativen Antherenzellen unverändert und erwiesen sich somit als viel widerstandsfähiger. Auch in anderen Richtungen wurde die schädigende Wirkung des Radiums auf den pflanzlichen Organismus festgestellt. So keimten zwar Samen von *Vicia* aus,



nachdem sie mehrere Tage bestrahlt worden waren, lieferten aber nur ziemlich kümmerliche Pflänzchen.

Noch eingehender als Körnicke hat sich mit den Veränderungen im Wachstum bestrahlter Pflanzensamen der französische Forscher H. Guilleminot in umfangreichen Untersuchungen beschäftigt. Mit Kapseln von zwei Zentigramm Radiumbromid bestrahlte er die Samen verschiedener Pflanzen teils vor, teils während der Keimung. In allen seinen Beobachtungen sah er das Radium nur eine schädliche Wirkung auf die pflanzlichen Zellen ausüben; daher hält er es für wenig wahrscheinlich, dass sich mit schwächeren Dosen ein das Wachstum fördernder Einfluss erzielen lässt. Vor der Keimung bestrahlte Samenkörner keimen langsam aus und sterben im Unterschied zu den Kontrollen entweder bald ab oder liefern nur kleine, schwächliche und verkümmerte Pflänzchen. Bei stärkerer Dosis geht die Keimfähigkeit überhaupt ganz verloren. Bei Bestrahlung der Samen während der Keimung wird das Wachstum der jungen Pflänzchen verlangsamt, doch nimmt die schädliche Wirkung des Radiums in demselben Maße ab, als es bei schon älter gewordenen Pflänzchen angewandt wird. Die Zellen der ausgewachsenen Pflanzen werden sogar mehr und mehr gegen die pathogene Wirkung der Radiumstrahlung refraktär. Wenn die Schädigung durch Radium während der Keimung eingetreten ist, so scheint sie auch von Dauer zu sein. „La plante paraît“, wie sich Guilleminot ausdrückt, „incapable de réparer par la suite le mal causé dès les premiers stades“.

Ausser seinen Spezialuntersuchungen hat Guilleminot auch eine ausführliche zusammenfassende Darstellung über die physiologischen Wirkungen der Radium- und der X-Strahlen im Organismenreich in dem 1910 erschienenen Buch: „Rayons X et radiations diverses, actions sur l'organisme“ gegeben. Dasselbst findet sich auch ein umfangreiches Literaturverzeichnis.

Viel zahlreicher als auf pflanzlichem sind die auf tierischem Gebiet erschienenen Untersuchungen über die biologischen Wirkungen des Radiums; zugleich sind sie viel mannigfaltiger in ihren Ergebnissen, entsprechend dem höheren Grad der Organisation und der physiologischen Leistungen, welche der tierische Körper darbietet. Die Untersuchungen lassen sich zur grösseren Übersichtlichkeit in zwei Gruppen einteilen, in solche, bei denen die



weiblichen und männlichen Geschlechtsprodukte und frühe Embryonalstadien der Radiumstrahlung ausgesetzt wurden, und in solche, bei denen die verschiedenen Gewebe des mehr oder minder ausgewachsenen Organismus den Gegenstand der verschiedenen, meist aus ärztlichen Interessen vorgenommenen Experimente bildeten.

### Erste Gruppe.

An Eiern und Embryonen experimentierten G. Bohn (1903), Perthes (1904) und Schaper (1904), dessen Untersuchungen nach seinem leider so früh erfolgten Tod auf Grund der hinterlassenen Präparate von Levy (1906) zu Ende geführt wurden. Ihnen schlossen sich später Jan Tur (1906), Schmidt (1907), Hasebrock (1908) und Bardeen (1909) an.

G. Bohn hatte sich zu Untersuchungsobjekten Frosch- und Krötenlarven, sowie die Samenfäden, die unbefruchteten und die befruchteten Eier von Seeigeln gewählt. Perthes experimentierte an den befruchteten Eiern des Pferdespulwurms, Jan Tur an Eiern vom Huhn, von Enten und *Scyllium canicula*, Hasebrock an Schmetterlingsraupen und Puppen, Schaper, Levy, Schmidt und Bardeen führten ihre Bestrahlungen mit Radium an den befruchteten Eiern und Larven verschiedener Frosch- und Krötenarten aus.

Alle diese Forscher kommen in übereinstimmender Weise zu dem auch auf botanischem Gebiet gewonnenen Ergebnis, dass Radiumstrahlen einen hemmenden und schädigenden Einfluss auf die embryonalen Prozesse ausüben. Die während einer oder mehreren Stunden bestrahlten Eier und Embryonen bleiben in ihrer Entwicklung bald hinter unbestrahlten, zur Kontrolle dienenden, gleichaltrigen Objekten zurück, sie werden zugleich in dieser oder jener Weise missbildet und gehen bei höheren Graden der Radiumeinwirkung frühzeitig zugrunde. Bohn macht in seiner kurzen Mitteilung, die er in den Comptes rendus über die Bestrahlung der Samenfäden und Eier von Seeigeln veröffentlicht hat, zwei Angaben, die in den von mir am gleichen Objekt vorgenommenen Experimenten keine Bestätigung gefunden haben. Nach Bohn sollen Samenfäden infolge der Bestrahlung bald ihre Beweglichkeit verlieren und zur Befruchtung der Eier nicht mehr geeignet sein, unbefruchtete Eier dagegen unter der Einwirkung von Radiumstrahlen zum Furchungsprozess, also zum Beginn einer partheno-

genetischen Entwicklung angeregt werden. Bei beiden Angaben muss, wie später gezeigt werden wird, eine Täuschung untergelaufen sein.

Eine eingehendere Besprechung verlangen die Untersuchungen von Schaper und Levy nicht nur, weil sie an einem grösseren Material angestellt und ihre Ergebnisse genauer beschrieben worden sind, sondern auch aus dem Grund, weil die durch Radiumbestrahlung monströs gewordenen Larven zu genauerer mikroskopischer Untersuchung gedient haben. So beobachtete Schaper, dass bei Bestrahlung der „jüngsten Embryonalstadien von *Rana esculenta* von dem lebenden Organismus beständig Dotterschollen oder selbst ganze Dotterzellen nach aussen entleert werden“. Er lässt die Ausstossung dieser Massen „stets von der Bauchseite, also der dotterreichsten Region des embryonalen Körpers, erfolgen“. Ferner berichtet er, dass die Radiumembryonen zuweilen „etwas wassersüchtig“ werden, oder eigentümliche  $\infty$ -förmige Verkrümmungen des Körpers darbieten, dass sie „stark herabgesetzte Vitalität zeigen und meist regungslos auf der Seite liegen, jedoch bei Berührung noch (meist ataktische) Schwimmbewegungen ausführen“.

Bei einem Versuch, auf Grund seiner richtigen Beobachtungen die schädliche Wirkung der Radiumstrahlen auf das Amphibienei zu erklären, lässt sich Schaper durch Experimente von Schwarz zu einer irrtümlichen Auffassung der ganzen Erscheinungsreihe verleiten.

Schwarz hat die Wirkung der X- und der Radiumstrahlen durch chemische Veränderungen, die in den lebenden Zellen hervorgerufen werden, zu erklären versucht; er bestrahlte Hühnereier und beobachtete, dass hierbei der Dotter tiefgreifende Veränderungen erfährt, dass seine Konsistenz und Farbe eine andere wird, dass sich ein eigenartiger Geruch und Geschmack einstellt, während das Eiweiss keine grösseren Veränderungen erkennen lässt. Die Veränderungen des Dotters aber lässt Schwarz auf einer durch das Radium bewirkten Zersetzung des Lecithins beruhen. Diesen Gedanken weiter verfolgend stellt er dann die Hypothese auf, dass die bei lebenden Organismen eintretende Schädigung durch Radiumstrahlen wohl auch durch eine Zersetzung des in den lebenden Zellen vorhandenen Lecithins hervorgerufen werden müsse, und dass dementsprechend stets

diejenigen Zellen und Gewebe, die den grössten Gehalt an Lecithin besitzen, am stärksten auf die Radiumstrahlen reagieren müssen.

Indem Schaper die Auffassung von Schwarz sich aneignet, bemüht er sich die durch Radium bewirkten Veränderungen an den Froschlarven ebenfalls in erster Linie auf ihren grossen Dotterreichtum zurückzuführen. Wie in den Versuchen von Schwarz am Hühnerei, sollen auch hier die Radiumstrahlen eine elektive Wirkung auf die Dottermassen der Froscheier ausüben; ihr Lecithin soll durch „die ionisierende Wirkung des Radiums“ zersetzt werden und diese Zersetzungsprodukte sollen weiterhin schädigend auf die übrigen Zellsubstanzen einwirken und sie zu teilweisem Zerfall, zur Ausstossung von Dotterplättchen, veranlassen. Auch hält es Schaper für möglich, dass die chemisch veränderten Dotterschollen jetzt wie Fremdkörper in der Zelle wirken und als solche von derselben ausgestossen werden. Indem er in der chemischen Zersetzung des Dotters das erste Glied in der Kette aller Veränderungen sieht, ist er auf der andern Seite geneigt, die lebendige Substanz mit einer überraschenden Widerstandsfähigkeit gegenüber der Wirkung der Radiumstrahlen auszustatten. In dieser Hinsicht ist besonders der folgende Ausspruch charakteristisch: „Ebenso wie Schwarz konstatieren konnte, dass das Eiweiss durch die Energie der Radiumstrahlen keine wesentlichen Veränderungen erleidet, dürfen wir annehmen, dass die der Hauptsache nach aus eiweissartigen Stoffen bestehende lebendige Substanz der Zelle zunächst wenigstens keine tiefgreifende Schädigung durch die Becquerelstrahlen erfährt und vielleicht nur sekundär im Anschluss an spezifische Alterationen anderer Zellsubstanzen (Dotter, Lecithin etc.) endlich ebenfalls der Zersetzung und dem Tode anheimfällt.“

Nach dem Tode Schapers hat Levy das von ihm hinterlassene Material an konservierten Radiumembryonen noch mikroskopisch untersucht und gefunden, dass besonders in dem Zentralnervensystem degenerative Vorgänge durch Radiumstrahlen hervorgerufen werden. Bei längerer Bestrahlung von Eiern mit offenen Medullarrinnen kann die Zerstörung so weit gehen, dass überhaupt jede Spur von Hirn und Rückenmark fehlt und die Chorda dorsalwärts nur von einer dünnen epidermoidalen Zellschicht überzogen wird. Bei Bestrahlung älterer Larven beob-

achtete Levy Veränderungen der Blutgefäße, Erguss von Blut in die Hirnhöhlen und davon abhängige pathologische Zustände.

Der amerikanische Forscher Bardeen hat mit X-Strahlen sowohl Eier, wie Samen von Amphibien bestrahlt und über die Ergebnisse einen sehr kurz gehaltenen Bericht in dem *Anatomical Record* 1909 veröffentlicht. Sowohl bei Bestrahlung der Eier vor der Befruchtung, als auch bei Bestrahlung des Samens erhielt er Monstrositäten, unter diesen auch Larven mit *Spina bifida*. Das Hauptergebnis seiner Versuche fasst Bardeen am Schlusse seiner Mitteilung in die Sätze zusammen:

„These experiments show conclusively that both the male and the female sex-cells may be so altered by the x-rays as to give rise to the formation of monstrous forms. The susceptibility of the male and female sex-cells is approximately equal, although the abnormalities appear earlier in development and are greater when the ova are exposed. After fertilization until cleavage begins, the ova at first appear to be no more susceptible than the sex-cells before fertilization. During the earlier stages of cleavage the susceptibility of the eggs to the x-rays is markedly increased but during the later stages of cleavage before closure of the blastopore the susceptibility of the eggs becomes much less, and after the blastopore is closed the power of the x-rays to influence development becomes strikingly reduced: The period of greatest susceptibility is the period during which there is the most rapid production of nuclear material.“

Unter der ersten Gruppe sei endlich auch noch eine Untersuchung von Hasebrock: „Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Entwicklung von *Plusia moneta*“ mit aufgeführt. Hasebrock bestrahlte zu wiederholten Malen vier Raupen kurz vor der Verpuppung und dann die jungen Puppen selbst. Er rief hierdurch im ausgeschlüpften Schmetterling verschiedene Veränderungen hervor, wie Abnahme in der Zahl der Schuppen, Verkleinerung derselben und Verkürzung der Haare.

#### Zweite Gruppe.

Das Verhalten von Geweben und Organen ausgewachsener Tiere gegen die Bestrahlung mit Radium.

Besonders von klinischen Gesichtspunkten aus ist die Einwirkung des Radiums auf Organe und Gewebe sehr häufig von

Ärzten untersucht worden. Seldin, Birch-Hirschfeld, Werner, Heinecke und Thies, Regaud und Dubrenil, Bergonié und Tribondeau, Aubertin, Delamare und Beaujard, Guyot, Schumann, Lindenborn, London und andere sind hier zu nennen. Aus ihren Versuchen geht hervor, dass zwar alle Gewebe, aber in sehr ungleicher Weise bald mehr, bald weniger gegen Radiumstrahlen empfindlich sind und dass die Reaktionen je nach der kürzeren oder längeren Dauer der Bestrahlung und der Stärke des angewandten Präparates verschieden ausfallen. Im allgemeinen scheinen die Zellen gegen Radium- und gegen Röntgenstrahlen um so empfindlicher zu sein, als sie den Charakter von Keimzellen besitzen und sich durch Teilung rascher zu vermehren die Neigung haben. Bei Radiumentzündungen der Haut werden daher in erster Linie das Rete Malphigi, die äusseren Wurzelscheiden und der Bulbus des Haares verändert gefunden. Am meisten wird der Zellkern, zumal sein Chromatin, in schädlicher Weise beeinflusst. Die Mitosen werden pathologische und unregelmässige. Nach einiger Zeit gehen die Kerne unter den Erscheinungen der Chromatolyse, unter Zerfall in kleine, sich intensiv färbende Chromatinkügelchen zugrunde. Aber auch das Protoplasma der Zelle wird später geschädigt und vacuolisiert.

Eine andere allgemeine Erscheinung, zu welcher die Experimente geführt haben, ist die ausserordentlich lange Latenzzeit, nach welcher sich die durch Radiumbestrahlung hervorgerufenen Wirkungen im tierischen Gewebe erst geltend machen. Bei den am häufigsten und besten studierten, durch Radium hervorgerufenen Entzündungen der Haut, den Radiumdermitiden, z. B. variiert die Latenz meist zwischen 6—10 Tagen und kann selbst 3 Wochen betragen (Guilleminot). So bemerkte Becquerel, als er ein starkes Radiumpräparat in der Tasche bei sich getragen hatte, in der benachbarten Haut erst nach 10 Tagen die sich jetzt durch Rötung bemerkbar machende Entzündung.

Eine zweite Eigenschaft der durch Radium erzeugten Entzündungen ist ihr ausserordentlich langsamer, chronischer Verlauf und der nekrotische Zerfall der Gewebe, wenn sie in intensiver Weise durch längere Bestrahlung geschädigt worden sind. In dem Fall von Becquerel entstand aus der so spät bemerkten Hautentzündung allmählich eine tiefe Ulceration, die erst nach 49 Tagen verheilte (Thies).



Unter den verschiedenen Geweben und Organen des Körpers sind es besonders zwei, welche am frühzeitigsten und intensivsten durch Radiumstrahlen geschädigt werden, einmal die männlichen und weiblichen Keimdrüsen mit den Samenzellen und Eiern und zweitens Blut und Lymphe mit den zu ihnen gehörigen hämatopoëtischen Organen, der Milz, den Lymphdrüsen, dem Knochenmark.

Was den ersten Punkt betrifft, so haben Seldin, Bergonié und Tribondeau, Regaud und Dubreuil und andere die Hoden verschiedener Tiere, wie Ratte, Kaninchen, entweder mit Radium oder Röntgenstrahlen längere Zeit behandelt und auf diesem Wege vollständige Sterilität hervorgerufen, wobei jedoch der Geschlechtstrieb in ungeschwächter Weise bestehen blieb. Bei mikroskopischer Untersuchung waren in den Tubuli seminiferi die spezifischen samenbereitenden Elemente, Spermatogonien und Spermatocyten, vollständig zugrunde gegangen, während die Sertolischen Zellen und das Bindegewebe erhalten waren. Schon eine Bestrahlung von 6 Stunden kann zur Erzeugung einer Sterilität genügen. Längere Zeit nach Bestrahlung der Hoden sind im Samen keine lebenden Spermatozoen mehr nachzuweisen (Azoospermie). Die Sterilität ist eine bleibende, da die zugrunde gegangenen Spermatogonien nicht wieder ersetzt werden können.

Im Hinblick auf die grössere Empfindlichkeit der Samenbildungszellen gegenüber den Radiumstrahlen haben Bergonié und Tribondeau das Gesetz aufgestellt: „les cellules sont d'autant plus sensibles aux radiations nouvelles qu'elles ont une activité karyokinétique plus grande et un avenir karyokinétique plus étendu“ (Guilleminot). Eine durch X-Strahlen hervorgerufene Sterilität ist übrigens auch bei Arbeitern der Röntgenindustrie und bei bestrahlten Patienten gelegentlich beobachtet worden. Ähnlich wie beim Hoden wird auch vom Eierstock berichtet, dass bei längerer Bestrahlung Follikel zugrunde gehen und dass infolgedessen das Organ zu schrumpfen beginnt.

Die zweite Gewebsgruppe, die durch X- und durch Radiumstrahlen sehr stark beeinflusst wird, sind Blut, Lymphe und die zugehörigen hämatopoëtischen Organe. Wenn man ein kleines Säugetier längere Zeit ganz bestrahlt, so lässt sich nach kurzer Zeit eine grosse Verminderung in der Zahl der weissen Blut-



körperchen beobachten. Sie ist einerseits durch einen massenhaften Zerfall derselben, andererseits durch mangelnden Wiederersatz hervorgerufen. Denn gleichzeitig haben sich auch alle zur Blutbildung in nächster Beziehung stehenden Organe verändert. Auch in den Lymphocyten und Lymphfollikeln, in den Malpighischen Körperchen der Milz findet ein Untergang von Leukocyten statt. Ihre Zerfallsprodukte häufen sich in der Milzpulpa an und werden dort noch vollständig zerstört. Auch das rote Knochenmark zeigt Veränderungen, reagiert aber weniger stark auf die Bestrahlung, als die anderen lymphoiden Organe. Die infolge der Bestrahlung eintretende Verarmung des Blutes an Leukocyten bezeichnet man als Leukopenie.

Es lag nahe, bei Krankheitszuständen, die mit einer abnormen Vermehrung der weissen Blutkörperchen verbunden sind, wie namentlich bei der Leukämie, eine Heilwirkung durch Röntgen- oder Radiumbestrahlung hervorzurufen. Auch ist es gelungen, auf diesem Wege eine vorübergehende Besserung des Krankheitsprozesses (Verminderung der Leukocytenzahl, Hebung des Allgemeinbefindens), doch keine wirklichen Heilungen von Dauer zu erzielen.

Eine Anwendung hat die Röntgentherapie auch bei schnellwachsenden Neubildungen, bei Carcinomen und anderen Tumoren gefunden: denn diese Gewebe reagieren wie andere sich rasch vermehrende Zellen in spezifischer Weise auf Röntgen- und Radiumstrahlen und werden rascher als gesundes Gewebe durch sie zum Zerfall und zur Resorption gebracht. Doch auch hier lässt sich zur Zeit kaum von einer wirklichen Heilwirkung reden. Auf der anderen Seite hat man aber auch in vereinzelten Fällen die Beobachtung gemacht, dass durch langdauernde und besonders durch häufiger wiederholte Bestrahlung die in eine chronische Entzündung versetzten Körperstellen nach längerer Zeit zum Ausgangspunkt für chronische Neubildungen geworden sind. Daher unterscheidet man in der modernen Medizin eine besondere Art von Röntgen- und Radiumcarcinomen, welche seit der Einführung der Radium- und Röntgentherapie beobachtet worden sind.

Wie der geschichtliche Überblick uns lehrt, sind schon zahlreiche physiologische Wirkungsweisen der neu entdeckten Strahlenenergien bei ihrer Anwendung auf den Körper der Pflanzen und Tiere aufgefunden worden. Neue Einblicke werden uns die folgenden Experimente liefern.

### **I. Experimenteller und beschreibender Teil.**

Die Bestrahlung befruchteter Eier am Anfang der Entwicklung und die Bestrahlung der Samenfäden vor ihrer Verwendung zur Befruchtung normaler Eier.

Bei der Bestrahlung der Geschlechtsprodukte mit Radiumpräparaten kann man vier verschiedene Arten von Versuchen vornehmen. Erstens kann man die befruchteten Eier in den Anfangsstadien des Furchungsprozesses oder als Morula bestrahlen, zweitens kann man nur die reifen Samenfäden der Radiumwirkung aussetzen und sie alsdann sofort zur Befruchtung normaler, unbestrahlter Eier verwenden, drittens kann man in umgekehrter Weise wie im zweiten Versuch verfahren, nämlich die reifen, unbefruchteten Eier bestrahlen und sie alsdann mit normalen, unbestrahlten Samenfäden befruchten. Viertens endlich kann noch ein viertes Experiment in der Weise ausgeführt werden, dass sowohl Eier wie Samenfäden getrennt bestrahlt und dann erst zum Befruchtungsprozesse zusammengebracht werden. Um uns im folgenden besser verständigen und bei der Darstellung der Experimente und ihrer Vergleichung kürzer ausdrücken zu können, werde ich diese vier verschiedenen Arten von Versuchen als A-Serie, als B-, C- und D-Serie voneinander unterscheiden. In diesem ersten Teil werde ich nur von den Ergebnissen der A- und der B-Serie handeln.

#### **1. Die A-Serie.**

Bestrahlung befruchteter Froscheier auf Anfangsstadien ihrer Entwicklung.

Die Versuche wurden von mir stets in der folgenden, sehr einfachen Weise ausgeführt.

In der Mitte einiger Objektträger wurden je zwei dicke Glasleisten in einem Abstand von wenig mehr als 1 cm parallel zueinander durch eine geringe Menge flüssigen Waxes befestigt. Die Glasleisten dienten zum Auflegen der Radiumkapsel und wurden daher in solcher Dicke gewählt, dass ein Ei auch mit stark gequollener, von Wasser durchtränkter Gallerte, zwischen Objektträger und dem Glimmerplättchen der Kapsel noch gerade Platz fand und nur durch eine dünne Luftschicht von letzterem getrennt blieb. Die Radiumkapsel wurde so aufgelegt, dass die

nach oben gerichtete Hälfte des Eies in die Mitte des Radiumpräparates zu liegen kam und daher von den ausgesandten Strahlen direkt und in kleinem Abstand getroffen wurde.

Um dieses mit Sicherheit zu erreichen, wurde die Circumferenz der Radiumkapsel mit einem Diamantstift auf die benutzten Objektträger eingekratzt und in der Mitte dieses Kreises ein Ei in richtiger Orientierung, mit dem animalen Pol nach oben, aufgesetzt. Die Radiumkapsel wurde alsdann auf die zwei Glasleisten so aufgelegt, dass ihr Umfang mit dem auf dem Objektträger angebrachten Kreis zusammenfiel. Zu jedem dieser Versuche wurde stets nur ein einziges Ei benutzt.

Da ich über fünf Radiumkapseln verfügte (Ostern 1909 erhielt ich noch ein drittes Präparat von der Preussischen Akademie der Wissenschaften, sowie ein Präparat von der hiesigen Hautklinik durch die Freundlichkeit des Herrn Geheimrat Lesser), konnten immer fünf Eier auf genau demselben Stadium bestrahlt werden. Um bei der längeren Dauer des Versuchs Eintrocknung zu verhüten, kamen die Objektträger mit den bestrahlten Eiern in eine feuchte Kammer. Nach Beendigung des Versuchs wurde jedes Ei in ein kleines Glasgefäß mit frischem Wasser gebracht und seine Weiterentwicklung bis zu dem Zeitpunkt beobachtet, wo es wünschenswert schien, seine Konservierung vorzunehmen. Für die histologische Untersuchung wurden die Objekte in ihrer Gallerte teils in Formalin, teils in Pikrinessigsäure, teils in 0,2% Chrmsäure eingelegt.

#### Erste Gruppe.

Die Eier wurden kurz vor und während der ersten Teilung teils 1, teils 2, bald 3, bald  $4\frac{1}{2}$  Stunden mit Radium bestrahlt. Während der Exposition nahm der Teilungsprozess in anscheinend normaler Weise seinen Fortgang. Wie bei den Kontrolleiern wurde das Stadium der Morula erreicht. Am anderen Tag waren Keimblasen mit glatter Oberfläche und kleinen, nur bei Lupenvergrößerung erkennbaren Zellen entstanden. Von diesem Stadium an aber trat vollständige Entwicklungshemmung ein. Während bei den Kontrolleiern die Gastrulation begann, zuerst der hufeisenförmige Urmund, später der runde Blastoporus beobachtet werden konnte und während bei ihnen am dritten Tage die Medullarwülste sich schon zum Verschluss zusammenneigten und Kopf- und Schwanzhöcker sich absetzten, traten an

der vegetativen Hälfte der Radiumeier keine derartigen Veränderungen mehr ein. Nur das Mosaik der Dotterzellen war mit der Lupe zu erkennen. Wie am zweiten, sahen die Keimblasen auch am dritten und vierten Tage aus, während die Kontrolleier Medullarrinne und Medullarrohr entwickelten und sich in die Länge streckten. Bei manchen Keimblasen begann sich jetzt der perivitelline Raum zu trüben; es kann dies als ein sicheres Anzeichen für den eingetretenen Tod betrachtet werden.

Die Eier wurden daher gewöhnlich in Formalin konserviert, einige 2, andere 3 oder spätestens 4 Tage nach der Befruchtung. Von allen 17 Eiern hatte sich kein einziges über das Keimblasenstadium hinaus zu entwickeln vermocht. Wenn die Versuchsobjekte auch während der Bestrahlung auf dieselbe in keiner Weise zu reagieren schienen, da ja der Furchungsprozess in ungestörter Weise seinen Fortgang nahm, so trat die Schädigung doch als Nachwirkung im weiteren Verlauf auf das allerdeutlichste hervor und vernichtete vollständig die Entwicklungsfähigkeit der Eier über das Keimblasenstadium hinaus.

Da die Eier der Amphibien infolge der ungleichen Verteilung ihres Dottermaterials polar differenziert sind und ihr Keimkern eine exzentrische Lage in grösserer Nähe des animalen Poles einnimmt, war an die Möglichkeit zu denken, dass ihre Bestrahlung je nachdem sie von oben, von unten oder von der Seite vorgenommen wird, ein etwas verschiedenes Ergebnis liefert. Mit Rücksicht hierauf war von den 17 Eiern ein Teil von oben, ein zweiter von unten, ein dritter von der Seite bestrahlt worden. In allen drei Fällen waren aber die Experimente nach Verlauf und Endresultat nicht voneinander zu unterscheiden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des konservierten Materials fiel der Befund verschieden aus, je nachdem die Eier am zweiten oder dem dritten oder vierten Tag nach der Bestrahlung teils in Formalin, teils in Chromsäure oder Pikrinsäure eingelegt worden waren. Am zweiten Tag waren die Zellen der Keimblase noch wohl erhalten und schlossen zur Bildung der Blastocoelwand dicht aneinander (Textfig. 1). Die Höhle der Keimblase, die in einigen Fällen eng, in anderen von normalem Umfang war, schloss eine kleinere oder grössere Anzahl kugelig, isolierter Zellen ein, die aus dem Verband mit den übrigen Zellen der Wandung abgelöst waren und über den grossen vegetativen Zellen

am Boden der Blastula noch eine besondere, deutlich abgegrenzte Schicht herstellten. Die isolierten, kugeligen Zellen sind entweder vegetative Dotterzellen (Textfig. 1a), oder sie sind bald stärker, bald weniger pigmentiert, woraus sich schliessen lässt, dass sie von den animalen Zellen an der Decke oder an der Randzone abstammen müssen (Textfig. 1b und c). Durch Karminfärbung



Fig. 1.

Keimblase eines Eies von *Rana fusca*, welches auf dem Stadium der Zweitteilung  $1\frac{1}{4}$  Stunde mit Radium bestrahlt wurde. 2 Tage nach der Befruchtung in Formalin konserviert. a, b, c = stärker vergrösserte, isolierte, kugelige Zellen vom Boden der Keimblase. a = grosse, unpigmentierte, vegetative Zelle. b = mehr oder minder stark pigmentierte, animale Zellen. c = kleinste, pigmentierte, kugelige Zelle.

ist ein rot tingierter Kern in ihnen nachweisbar. Ihre Grösse ist eine sehr ungleiche; zwischen sehr grossen, kugeligen Zellen liegen auch einzelne kleinste, kernhaltige Kügelchen zerstreut. Nach ihrer Ablösung aus dem Zellverband haben sie sich der Schwere nach auf den Boden der Keimblase abgesetzt. Auch an der Aussenfläche der Blastula sind zuweilen einzelne ausgetretene, plattgedrückte Zellen oder Dottersubstanz im perivitellinen Spalt aufzufinden. An einer Keimblase war der Ansatz zur Gastrulation in einer unregelmässigen, auf eine kleine Stelle beschränkten Einstülpungsrinne auf dem Durchschnitt nachzuweisen.

Die am dritten und vierten Tage konservierten Eier standen ebenfalls noch auf dem Keimblasenstadium, boten jetzt aber bei der Untersuchung der Durchschnitte deutliche Anzeichen des eingetretenen Todes und Zerfalls der Zellen dar. Der Zerfall war am dritten Tage nur auf einzelne Stellen der Blasenwand beschränkt, während an anderen Stellen die Zellen noch ein leidliches Aussehen zeigten. Am vierten Tage dagegen war der



Zerfall ein allgemeiner, wenn auch bei äusserlicher Betrachtung die Blasenform noch erhalten war. Die Zellen schlossen mit ihren Oberflächen nicht mehr aneinander und waren maceriert; ihre Kerne liessen sich nicht mehr mit Boraxkarmin färben.

#### Zweite Gruppe.

Auf dem Stadium der grosszelligen Morula wurden zehn Eier mit Radium teils 2 teils 3 Stunden bestrahlt und zwar die eine Hälfte vom animalen, die andere vom vegetativen Pol aus. In beiden Fällen war aber ein Unterschied im Endresultat nicht wahrzunehmen, wie ich dies ja auch bereits bei der ersten Gruppe bemerkt habe. Während und nach der Bestrahlung hatte die Entwicklung unter Teilung der Zellen ihren Fortgang genommen. Am anderen Tage waren die animalen Zellen durch fortgesetzte Teilungen so klein geworden, dass sie mit unbewaffnetem Auge nicht mehr voneinander zu unterscheiden waren. Die Morula hatte sich in normaler Weise zur Keimblase umgewandelt, nur in ihrer unpigmentierten Hälfte waren die Grenzen der grösseren vegetativen Zellen noch zu erkennen. Über dieses Stadium hinaus machte indessen auch hier die Entwicklung keine weiteren Fortschritte. Am dritten, vierten und fünften Tage sahen die Eier unverändert wie am zweiten aus; kein Urmund bildete sich, im Gegensatz zu den Kontrolleiern. Die Eier wurden wieder am zweiten, dritten, vierten und fünften Tage zur mikroskopischen Untersuchung konserviert und zum Teil in Schnittserien zerlegt. Das Ergebnis war im grossen und ganzen ein ähnliches wie bei der ersten Gruppe. Am zweiten Tage war die Erhaltung der Zellen in der Wand der Keimblase noch eine gute, während vom dritten Tage an Zerfall und Maceration sich immer deutlicher einstellte. Auch hier fanden sich am Boden der grossen Keimblasenhöhle Gruppen von ganz kugeligen, locker zusammenhängenden Zellen von sehr verschiedener Grösse, wie sie schon von der ersten Gruppe beschrieben wurden. Ihre geringere oder stärkere Pigmentierung weist auch hier auf ihre Ausscheidung aus dem Verband der Zellen der animalen Keimblasenhälfte hin. An Schnittserien der zwei Tage alten Eier waren sie gut konserviert, an älteren Objekten dagegen ebenfalls in Zerfall begriffen.

Ein ähnliches Ergebnis hat schon früher O. Levy erhalten nach Untersuchung von Froscheiern, die Schaper 15 Stunden



lang mit Radium während der groben Furchung bestrahlt hatte. „Am folgenden Tage, beschreibt er, zeigen die Radiumeier keinen Fortschritt in der Furchung, scheinen äusserlich jedoch noch völlig lebensfrisch. Die normalen Eier haben die Gastrulation vollendet und zeigen die Anlage der Medullarplatte. Noch einen Tag später sind die Radiumeier sämtlich abgestorben.“

### Dritte Gruppe.

Bei Studium der Radiumwirkung auf sich entwickelnde Froscheier lässt sich bald wahrnehmen, dass schon eine weit kürzere Bestrahlung, als sie am Anfang der Experimente angewandt wurde, genügt, um den Verlauf der Entwicklung in deutlicher Weise zu beeinflussen. Als daher die Radiumversuche in der nächsten Laichperiode von *Rana fusca* in der Absicht, die Samen-fäden vor der Befruchtung zu bestrahlen, von neuem aufgenommen wurden, machte mein Sohn auch einige Experimente, in denen zweigeteilte Froscheier zum Teil 15 Minuten, zum Teil sogar nur 5 Minuten mit Radium bestrahlt wurden. Ich teile die Protokolle hierüber und das Ergebnis der später an einigen Objekten vorgenommenen, mikroskopischen Untersuchung mit.

#### a) Viertelstündige Bestrahlung zweigeteilter Eier.

Am 24. März wurden sechs zweigeteilte Froscheier während 15 Minuten nach der früher angegebenen Methode bestrahlt. Die hierbei verwandten drei Radiumkapseln I, II und III unterschieden sich in ihrer Stärke voneinander, wie im Vorwort genauer angegeben worden ist. Mit jedem von ihnen wurden zwei Froscheier bestrahlt. Nach Ablauf des Furchungsprozesses trat das Morulastadium ein und wandelte sich weiterhin in die Keimblase um. Vom zweiten Tage an (26. März) liessen sich Unterschiede beobachten, je nachdem die Eier mit dem stärkeren, mittleren oder schwächeren Radiumpräparat bestrahlt worden waren. Beide mit Radium I bestrahlte Eier befanden sich noch auf dem Blastulastadium. Keine Spur einer Urmundbildung war wahrzunehmen, während bei den normalen Kontrolleiern die Gastrulation schon vollendet war. Denn bei ihnen stellte der Urmund einen sehr kleinen Ring dar, aus welchem der Rest des Rusconischen Dotterpfropfes nur als kleiner, heller Punkt hervorsah.

Von den beiden mit Radium II bestrahlten Eiern stand das eine gleichfalls noch auf dem Keimblasenstadium, doch war an

einer Stelle der Randzone eine nur wenig markierte, unregelmässige Rinne zu beobachten und wohl als ein schwacher Ansatz zu einer Gastrulation zu deuten; das andere Ei war in Umwandlung zur Gastrula begriffen, jedoch in einer durchaus pathologischen Weise, wie sie zum Beispiel auch bei Froscheiern, die sich in Lösungen von Kochsalz oder Lithium carbonicum von bestimmter Konzentration entwickeln, auf experimentellem Weg hervorgebracht werden können. Wie die Fig. 1 und 2 (Taf. I) lehren, ist das Dotterfeld der vegetativen Eihälfte in drei Vierteln seiner Circumferenz von einer tief einschneidenden, schwarzen Rinne und von einer vorspringenden breiten Urmundlippe umgeben, im anderen Viertel geht es ohne Grenze wie auf dem Keimblasenstadium in die pigmentierte animale Hälfte über; diese hat an einer Stelle in abnormer Weise eine höckerige Oberfläche angenommen (Taf. I, Fig. 2). Das Ei zeigt also einen riesigen, aber noch nicht vollständig abgegrenzten Dotterpfropf, wie er nur als

pathologische Bildung bei stark gestörter Entwicklung gefunden wird. Ihm gleicht fast vollständig eins der mit Radium III bestrahlten Eier. Nur ist bei ihm die Gastrulation noch etwas weiter fortgeschritten, da der riesige Dotterpfropf jetzt ringsum von der tiefen, zum Ring geschlossenen Urmundrinne umsäumt ist.

Das zweite mit Radium III bestrahlte Ei war in einer mehr der Norm entsprechenden Weise in Umwandlung

zur Gastrula begriffen; von den Kontrolleiern unterschied es sich nur durch eine Verlangsamung des Prozesses, durch eine grössere Weite des ringförmigen Blastoporus und durch eine mittlere Grösse des von ihm umfassten Dotterpfropfes; es wurde daher zur Weiter-



Fig. 2a.

6 Tage alte Radiumlarve, entstanden aus einem Ei, das nach beendeter Zweiteilung  $\frac{1}{4}$  Stunde mit dem schwächeren Radium III bestrahlt wurde. (Entwickelt vom 24. März bis 30. März. Konserviert in Pikr. Subl. Essigs.  $\alpha^3$ .)



Fig. 2b.

6 Tage alte normale Kontrollarve zu Versuch  $\alpha^3$ .

zucht noch lebend erhalten, während die fünf übrigen schon beschriebenen Objekte dieser Gruppe in Formalin konserviert wurden, da sie nach den gemachten Erfahrungen dem Absterben schon nahe waren und jedenfalls sich nicht mehr viel weiter entwickelt haben würden.

Am 3. Tag hatte sich denn auch das lebende Ei etwas gestreckt und liess schon Kopf- und Schwanzhöcker unterscheiden. Doch war die durch Radium hervorgerufene Schädigung, abgesehen von dem langsameren Tempo der Entwicklung im Vergleich zu den Kontrolleiern, auch noch daran zu erkennen, dass in dem perivitellinen Raum sich ausgestossene Dotterkörner in geringen Mengen befanden. Am 4. Tag traten Kopf und Schwanzende noch deutlicher hervor und waren vom Rumpf schärfer abgesetzt. Am 6. Tag (30. März) war die Radiumlarve noch am Leben, aber im Vergleich zu der schon langgestreckten und beweglich gewordenen Kontrollarve erheblich kürzer und in vieler Hinsicht monströs gestaltet. Ein Vergleich der Textfig. 2a und 2b wird dies am besten veranschaulichen. Bei der Radiumlarve (Textfig. 2a) ist der Bauch infolge von Wassersucht unförmlich aufgetrieben; der Schwanz sehr kurz mit verkümmertem, höckerigem Flossensaum. Am Kopf sind nur die Haftnäpfe im ganzen der Norm entsprechend entwickelt. Alle anderen Organanlagen sind abnorm. Bei ausserlicher Betrachtung tritt dies am deutlichsten an den Kiemen hervor, die bei den Radiumlarven (2a) nur wenige kleine Höckerchen sind, bei den Kontrolltieren (2b) dagegen als Büschel langer Fäden zu sehen sind. Während die Kontrolltiere schon Schwimmbewegungen machen und auf Berührung lebhaft reagieren, liegt die missgestaltete Radiumlarve auf dem Boden des Gefässes und bleibt auch bei Berührung mit der Nadel unbeweglich.

b) Nur 5 Minuten bestrahlte, zweigeteilte Eier.

In derselben Weise wie bei Gruppe a wurden vier Eier mit Radium I und je drei Eier mit Radium II und Radium III 5 Minuten lang bestrahlt. Alle entwickelten sich bis zum Keimblasenstadium, begannen aber von hier ab Unterschiede darzubieten. Von den vier mit Radium I behandelten Objekten waren am 2. Tag drei auf dem Keimblasenstadium stehen geblieben, während bei den Kontrollen der Urmund schon zu einem engen Ring mit punktförmigem Dotterpfropf geschlossen war. Das vierte

Ei hatte einen Urmund gebildet, der aber viel weiter als in der Kontrolle geöffnet und daher in der Entwicklung etwas zurückgeblieben war. Das Ei wurde wegen seines gesunden Aussehens noch fortgezüchtet, hatte sich jedoch bis zum folgenden Tag nicht weiter verändert und war abgestorben.

Die mit den etwas schwächeren Präparaten bestrahlten Objekte hatten sich etwas besser entwickelt. Nur ein Ei war am 2. Tag auf dem Keimblasenstadium ohne Andeutung beginnender Urmundbildung stehen geblieben. Vier Eier zeigten den schon für die Gruppe a beschriebenen pathologischen Verlauf der Gastrulation. (Taf. I, Fig. 3, 4 und 5.) Wie dort war ein riesiger Dotterpfropf, der als Höcker über die Oberfläche etwas vorsprang, von einer schwarz pigmentierten, etwas unregelmässig begrenzten Urmundrinne entweder ringsum oder nur in zwei Dritteln der Circumferenz eingeschlossen. In letzterem Fall ging das Dotterfeld an der Stelle, wo sich der Urmund noch nicht gebildet hatte, allmählich durch die Randzone in die schwarze animale Eihälfte über. Wegen der schon eingetretenen starken Schädigung wurden diese fünf Eier in Formalin konserviert und später in Schnittserien zerlegt, die den makroskopischen Befund bestätigten. In dem Durchschnitt durch das Ei der Fig. 3

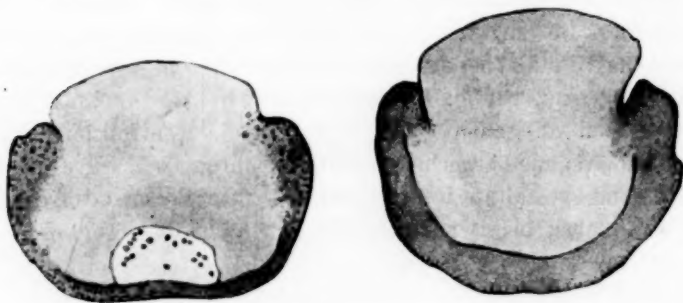


Fig. 3.

Fig. 4.

Zwei Durchschnitte durch die 2 Tage alten, in den Fig. 3 und 5 (Taf. I) abgebildeten Eier des Versuchs  $\beta$ . Anomales Gastrulastadium.

(Taf. I) markieren sich die Urmundlippen durch eine kleinzellige Wucherung, die nur durch eine wenig ausgeprägte Rinne vom Dotterfeld abgegrenzt ist (Textfig. 3). In dem Rest der noch erhalten gebliebenen Keimblasenhöhle liegen auch trotz der kurzen Zeit der Bestrahlung wieder einzelne ausgestossene, kuglige Zellen.

Auf einem entsprechenden Durchschnitt durch das gleichbehandelte und gleichaltrige Ei der Fig. 5 (Taf. I) ist die Keimblasenhöhle geschwunden und es sind die Urmundlippen (Textfig. 4) durch eine etwas tiefer einschneidende Rinne beiderseitig vom hügelig vorspringenden, breiten Dotterpfropf abgesetzt.

Von allen Eiern des Versuchs  $\beta$  war jetzt nur noch ein einziges lebend erhalten worden, da bei ihm die Gastrulation in mehr normaler Weise verlaufen war und nur eine Verzögerung im Vergleich zu den Kontrolleiern darbot. Denn während bei diesen der Dotterpfropf schon punktförmig war, zeigte er bei ihm noch einen mittleren Umfang. Es entstand in diesem Fall eine Radiumlarve, die am 6. Tage nach der Befruchtung (30. März) zu genauerer mikroskopischer Untersuchung konserviert wurde. Sie war etwas besser entwickelt als die gleichaltrige, bei dem Versuch mit viertelstündiger Bestrahlung erhaltene Larve; auch übertraf sie dieselbe an Länge (Textfig. 5); aus der Gallerte befreit, blieb sie regungslos auf dem Boden des Gefäßes liegen, doch führte sie bei Berührung mit der Nadel schwache Bewegungen des Schwanzes aus. Im Vergleich zu den Kontrolltieren ist sie nicht nur kleiner, sondern auch monströs gestaltet, ein wenig wassersüchtig mit einem seitlichen, höckerartigen Auswuchs, mit rudimentären, kurzen Kiemenstummeln an Stelle der normalen, zu dieser Zeit schon gut entwickelten Kiemenbüschel (Textfig. 2b).

Beim Rückblick auf die mitgeteilten Experimente lassen sich die Ergebnisse der A-Serie in folgende Sätze zusammenfassen: 1. Eine 1 bis 5 Stunden dauernde Bestrahlung befruchteter Froscheier auf dem Stadium der Zweiteilung übt während längerer Zeit zunächst keine nachweisbare Wirkung auf den Ablauf des Entwicklungsprozesses aus. Das Ei teilt sich scheinbar in normaler Weise weiter. Es bildet sich eine Morula und eine Keimblase. Nach diesem Stadium der Latenz tritt darauf die Radiumwirkung in einer durchaus schädlichen Weise zutage. Einzelne Zellen lösen sich aus dem Verbande mit den übrigen



Fig. 5

6 Tage alte Radiumlarve, entstanden aus einem Ei, das nach beendeter Zweiteilung 5 Minuten mit dem schwächeren Radium III bestrahlt wurde. (24. März bis 30. März entwickelt. Konserv. in Pikr. Subl. Essigs.  $\beta^3$ .)



los und kommen als Kugeln auf den Boden der Keimblase zu liegen, auf welchem sie eine lockere Schicht bilden (Textfig. 1). Die Zellen hören auf sich durch Teilung weiter zu vermehren und sterben allmählich ab. Der perivitelline Raum trübt sich. Die Keimblase zerfällt.

2. Nahezu dasselbe Resultat wird erhalten, wenn ein schon weiter vorgerücktes Stadium des Furchungsprozesses, wie die grobzellige Morula während 2 und 3 Stunden bestrahlt wird. Auch hier erfährt die Entwicklung entweder auf dem Stadium der Keimblase oder nur wenig später mit beginnender Gastrulation einen vollständigen Stillstand.

3. Selbst eine Radiumbestrahlung, die nur 15 oder sogar nur 5 Minuten auf das Ei während seiner Zweiteilung eingewirkt hat, ruft noch eine starke Schädigung hervor, wenn dieselbe sich auch erst auf einem etwas weiter vorgerückten Stadium geltend macht. Schon die Gastrulation nimmt, bald mehr, bald minder, einen abnormen Verlauf. Dotterplättchen und Zellen werden dabei häufig in den perivitellinen Raum ausgestossen. Der Urmund bleibt weit geöffnet und umschliesst einen breiten, oft als Hügel vorspringenden Riesen-Dotterpfropf. Die pigmentierte Oberfläche des Eies nimmt eine höckerige und runzelige Beschaffenheit an. Meist tritt schon auf diesem Stadium der Zerfall ein. In den wenigen mit dem schwächeren Radiumpräparat behandelten Fällen, in denen sich die Entwicklung noch bis zum 6. Tag fortgesetzt hat, sind die Larven im Vergleich zu den Kontrollen verkümmert und klein, in den verschiedensten Richtungen monströs, leiden fast stets an Bauchwassersucht, sind unbeweglich und so lebensschwach, dass man von einem auf den anderen Tag auf ihren Zerfall gefasst sein muss.

## 2. Die B-Serie.

Bestrahlung der Samenfäden mit Radium und Benutzung derselben zur Befruchtung normaler Eier.

Im Verlauf meiner Radiumstudien liess ich mir in der Pfingstwoche 1909 laichreife Seeigel aus Rovigno kommen, um den Samen zu bestrahlen und die Wirkung desselben auf das Ei an dem hierzu so geeigneten Objekt zu untersuchen. Ich konnte leicht feststellen, dass der reife Samen sich 1 Stunde und mehr bestrahlen lässt, ohne dass die Samenfäden deswegen ihre



Beweglichkeit und die Fähigkeit, das Ei zu befruchten, einbüßen. Die Samenfäden vertragen sogar, wie sich bei den Seeigeln besonders gut verfolgen lässt, eine auffallend lange Bestrahlung. Schon bei Benutzung des aus Rovigno erhaltenen Materials liess ich Radiumstrahlen 14 Stunden lang auf den Samen einwirken und konnte ihn noch mit vollem Erfolg zur Befruchtung von vielen tausenden von Eiern verwenden. Als ich mir später aus Norderney im August 1909 und Juli 1910 lebende *Echinus miliaris* verschaffte, habe ich die entsprechenden Experimente noch mehrmals stets mit dem gleichen Erfolg wiederholt und einmal die Bestrahlung sogar auf 24 Stunden ausgedehnt. Auch habe ich eine noch stärkere Radiumwirkung dadurch zu erzielen gesucht, dass ich ein Tröpfchen Samen zwischen zwei Radiumkapseln von zwei Seiten während 16 Stunden bestrahlte. Stets blieb Beweglichkeit und Befruchtungsfähigkeit wenn, nicht bei allen, so doch bei einem sehr grossen Prozentsatz, erhalten.

Um so unverständlicher bleibt mir eine in der Literatur öfters zitierte Angabe von Bohn, der wohl als erster den Einfluss der Radiumstrahlen auf Samenfäden von Seeigeln untersucht hat. Denn er bemerkt: „Les rayons du radium affaiblissent rapidement les spermatozoides ou les tuent“, und an einer zweiten Stelle: „ils tuent les spermatozoides, amas du chromatine nus“. Das Absterben der Samenfäden muss hier durch irgend einen Fehler beim Anstellen der Versuche veranlasst sein; denn dass ein Radiumpräparat von sehr viel grösserer Stärke als die von mir benutzten für das abweichende Resultat verantwortlich zu machen ist, erscheint mir unwahrscheinlich, da Bohn von den bestrahlten befruchteten Eiern angibt, dass sie sich längere Zeit, wenn auch in pathologischer Weise, weiterentwickeln.

Die Experimente habe ich stets in folgender Weise ausgeführt. Nach Öffnung des lebenden Seeigels wurden durch sanften Druck auf den Hoden einige Tropfen reifen Samens aus dem Genitalporus entleert, mit einem Capillarröhrchen in einen hohlgeschliffenen Objektträger übertragen und mit einem kleinen Tropfen Seewasser sehr wenig verdünnt. In Berührung mit Seewasser zeigte frischer, lebender Samen sofort eine tumultuarische Bewegung der unzähligen Samenfäden. Nachdem ich mich so von der Brauchbarkeit des Ausgangsmaterials überzeugt hatte, wurde ein Tröpfchen des Gemisches mit dem Capillar-

röhrchen auf einen zweiten hohlen Objektträger übertragen. Der Tropfen wurde so klein gewählt, dass er die Grösse des Hohlraums unter dem Glimmerplättchen der Kapsel, in welcher sich das Radiumbromid befindet, nicht übersteigt und daher beim richtigen Auflegen der Radiumkapsel auch in ganzer Ausdehnung in allen seinen Teilen bestrahlt wird.

Um das Eintrocknen des nur wenig mit Meerwasser verdünnten, mit der Radiumkapsel bedeckten Samentropfens zu verhüten, wurde der hohlgeschliffene Objektträger, ebenso wie die Stammischung, die zur Kontrolle aufgehoben wurde, in eine feuchte Kammer gebracht. In acht Fällen von 14- bis 24 stündiger Bestrahlung waren die Samenfasen nicht nur zum grossen Teil beweglich geblieben, sondern hatten auch, wenn der Samentropfen mit Seewasser stark verdünnt wurde, frische, normale Eier ohne Ausnahme ebensogut befruchtet wie in einem Parallelversuch der unbestrahlte, zur Kontrolle aufgehobene Samen.

Trotzdem müssen sehr erhebliche Unterschiede zwischen dem mit Radium bestrahlten und dem normalen Samen bestehen; diese treten aber erst später in der ungleichen Entwicklung der mit ihnen befruchteten Eier zutage und führen zu Ergebnissen, über welche ich an anderer Stelle ausführlicher berichten werde.

Auf die Versuche mit Seeigelsamen bin ich hier nur deswegen eingegangen, weil sie für mich die Veranlassung wurden, entsprechende Experimente mit den reifen Geschlechtsprodukten von Wirbeltieren vorzunehmen. Der Frosch schien mir hierzu das am besten geeignete Material zu liefern. So wurde denn ein Versuch noch Ende Juni 1909 an einem Pärchen von *Rana esculenta* mit gutem Erfolg ausgeführt; zu einer umfangreicheren Reihe verschieden variierter Experimente konnte jedoch erst im März 1910 mit beginnender Laichzeit von *Rana fusca* geschritten werden.

Der Samen wurde entweder aus der Samenblase oder aus dem zu einem Brei zerzupften Hoden gewonnen. Das erstere ist nur in wenigen Fällen möglich, da die Samenblasen bei den eingefangenen oder gar schon einige Tage in Gefangenschaft befindlichen Tieren gewöhnlich wenig oder auch gar nicht gefüllt sind. Wenn die Samenflüssigkeit längere Zeit bestrahlt werden soll, so ist, um die Gerinnung der Eiweisskörper zu vermeiden, der Zusatz einer Spur von 0,3% Kochsalzlösung in Leitungswasser erforderlich. Dieselbe wird zu demselben Zweck

auch beim Zerzupfen dem Hoden zugesetzt, der, wenn er noch prall gefüllt ist, die besten Resultate gibt und eine dicke, milchige, nicht gerinnende Flüssigkeit liefert.

Auch bei *Rana viridis* und *Rana fusca* war es in der angegebenen Weise möglich, den Samen 12 Stunden lang, von einem zum anderen Tag, zu bestrahlen. In einem Fall wurde eine stärkere Radiumwirkung bei einer Bestrahlung von 6 Stunden 40 Minuten dadurch zu erreichen gesucht, dass der kleine Tropfen auf einem dünnen Glimmerplättchen zwischen zwei Radiumkapseln eingeschaltet wurde. Bei beiden Verfahren erhielt sich ein Teil der Samenfäden beweglich und besass noch die erforderliche Kraft, um die dicke Gallerte zu durchbohren und das Ei zu befruchten. Auf den letzten Teil des Satzes ist noch ein besonderer Nachdruck zu legen. Denn die Beweglichkeit der Samenfäden an sich gibt noch keine Gewähr, dass sie auch noch zur Befruchtung geeignet sind. Die Verhältnisse liegen hier etwas anders als bei den hüllenlosen Eiern der Echinodermen, die sofort befruchtet werden, wenn bewegliche Spermatozoen mit ihnen in Berührung kommen. Wer bei Amphibien, besonders bei *Rana fusca*, die künstliche Befruchtung häufig ausgeführt hat, weiss aus Erfahrung, dass zuweilen aus dem Hoden gewonnener Samen, auch wenn er nicht bestrahlt worden ist, versagt, obwohl sich die Spermatozoen bewegen. Wahrscheinlich beruht das Misslingen auf dem Umstand, dass die Bewegung nicht mehr kräftig genug ist, was sich bei mikroskopischer Betrachtung des Samenpräparates nicht so leicht abschätzen lässt.

Dagegen konnte bei den zahlreichen Versuchen zwischen dem bestrahlten und dem zur Kontrolle stets aufgehobenen, unbestrahlten Samen kein Unterschied in bezug auf ihre Befruchtungsfähigkeit bemerkt werden. Wohl aber kam es sowohl bei den Versuchen mit dem Samen von Seeigeln, wie vom Frosch in wenigen Ausnahmefällen vor, dass in warmen Tagen der über Nacht als Kontrolle in der feuchten Kammer aufgehobene Samentropfen in Fäulnis übergegangen war, während der daneben befindliche, bestrahlte Tropfen sich in gutem Zustand befand und zur Befruchtung mit Erfolg benutzen liess. Wie bekannt, wirken ja Radiumstrahlen abtötend auf Bakterien und verhindern jedenfalls ihre Vermehrung durch Teilung, wirken also dadurch dem Eintritt von Fäulnis auf das wirksamste entgegen.

Ehe ich an die Darstellung der Ergebnisse gehe, scheint es mir zweckmässig, zuvor noch einige Bedenken zu erörtern, die ich mir selbst aufgeworfen habe und die auch von anderer Seite mir vorgehalten werden könnten. Denn wenn wir sehen werden, dass die mit bestrahltem Samen befruchteten Eier sich in anormaler Weise entwickeln und mehr oder minder grosse Schädigung darbieten, und wenn wir die Ursache für diese Schädigung von der Radiumbestrahlung herleiten, so könnte man vielleicht das Bedenken äussern, ob nicht schon, auch abgesehen von der Radiumwirkung, die Samenfäden durch die anderen anormalen Verhältnisse, unter denen sie sich befinden, durch Zusatz von 0,3 % Kochsalzlösung, durch den stundenlangen Aufenthalt im Tropfen in ihrer Konstitution verändert werden. Daher könne man bei der Deutung der Versuche nicht auseinander halten, was auf Radiumwirkung und was auf andere schädigende Einflüsse zurückzuführen sei.

Das Bedenken erscheint um so gerechtfertigter, als man in der Tat von den Eiern weiss, dass wenn sie nach ihrer Reife nicht zur rechten Zeit befruchtet werden, sie rasch ihre normale Beschaffenheit verlieren und sich sodann bei nachträglich herbeigeführter Befruchtung zu krankhaften und missgebildeten Embryonen entwickeln. Echinodermeneier, die über eine gewisse Zeit unbefruchtet im Meerwasser verweilen, können zwar noch lebendig und befruchtungsfähig sein, sich auch in gewöhnlicher Weise teilen, jedoch entwickeln sich aus ihnen anstatt normaler Keimblasen *Stereoblastulae*, die das Vermögen zur Umwandlung in *Gastrulae* verloren haben und nach einiger Zeit absterben und zerfallen. Reife Froscheier, die man nach Tötung des Weibchens in der Gebärmutter 1 bis 2 Tage bei niedriger Temperatur (zur Verzögerung der Fäulnis) liegen lässt, lassen sich zwar auch noch teilweise befruchten und zur Entwicklung bringen. Aber es entstehen infolge Schädigung des Eies sehr häufig Missbildungen, besonders *Spinae bifidae*, wie ich in einer früheren Arbeit gezeigt habe. In entsprechender Weise, so könnte man folgern, erfahren auch die Samenfäden Veränderungen, so dass man bei Radiumbestrahlung nicht wissen könne, was auf das eine, und was auf das andere Moment zurückzuführen sei.

Wenn somit bei der Beurteilung der Befunde jedenfalls Vorsicht geboten ist, so gewähren doch richtig ausgeführte

Kontrollversuche für die Urteilsbildung einen hohen Grad von Sicherheit. Denn wenn man von demselben Samengemisch gleichzeitig zwei Tropfen nimmt und unter sonst genau gleichen Bedingungen den einen bestrahlt, den anderen dagegen nicht, und wenn man dann immer wieder feststellen kann, dass Eier, die demselben Weibchen entnommen werden, bei Befruchtung mit dem Radiumsamen eine pathologische Entwicklung einschlagen, im andern Fall aber ganz normale, gesunde Larven liefern, so bleibt wohl kaum etwas anderes übrig, als in dem Ergebnis ausschliesslich eine Radiumwirkung zu sehen. Bei der Wichtigkeit, die ich der Vergleichskontrolle beimesse, ist daher niemals unterlassen worden, bei allen Experimenten trotz ihrer grossen Anzahl Kontrollbefruchtungen und Kontrollzuchten gleichzeitig auszuführen. Hierin scheint mir ein hohes Maß von Sicherheit zu liegen.

Hierzu kommt noch, dass die Radiumwirkung je nach der Zeitdauer des Versuchs und je nach der Stärke des angewandten Präparates durch Verschiedenheiten in der Intensität der Störung bei der Entwicklung der Eier wieder zur Geltung kommt. Die Vergleichung der verschiedenen Ergebnisse trägt ebenfalls viel zu dem Bilde bei, welches man sich von der Radiumwirkung machen muss. Doch ist das ein Gesichtspunkt, der sich mit Erfolg erst nach Kenntnisnahme der Versuche besprechen lässt und daher an dieser Stelle nur beiläufig erwähnt sein mag.

### **Vorversuche mit den Geschlechtsprodukten von *Rana viridis*.**

Das aus München erhaltene Pärchen vom grünen Wasserschfrosch wurde am 7. Juni zum Versuch benutzt.

Die in 0,3 % Kochsalzlösung fein zerzupften Hoden wurden in fünf Portionen A, B, C, D, E geteilt: von ihnen wurde A 30 Minuten, B 1 Stunde und D 2 Stunden mit Radium in der früher angegebenen Weise bestrahlt. C und E blieben zur Kontrollbefruchtung unbestrahlt. Unter Einhaltung der notwendigen Vorsichtsmassregeln wurden aus den fünf Samenproben, die lebhaft bewegliche Spermatozoen enthielten, fünf Eiportionen desselben Weibchens, eine jede von 30—40 Eiern befruchtet. Nach den üblichen Zeitintervallen teilten sich die Eier mit Ausnahme vereinzelter, die unbefruchtet geblieben waren, in regel-



mässiger Weise in zwei, in vier und acht Stücke; am Abend befanden sie sich auf dem Morulastadium. Am folgenden Tag begann die Gastrulation bei den Kontrolleiern in regelmässiger Weise, bei den Portionen A, B und D war sie überhaupt noch nicht wahrzunehmen, oder zeigte Störungen in ihrem Verlauf.

Mit Beginn des dritten Tages (9. Juni) traten bereits sehr auffällige Unterschiede zwischen den Kontroll- und den Radium-eiern hervor, die in ihrer Entwicklung nicht nur weit zurückgeblieben waren, sondern auch dabei allerlei Abnormitäten darboten. Am grössten war die Störung im Versuch A bei halbstündiger Bestrahlung mit Radium I.

Während bei den Kontrolleiern am 9. Juni 1 Uhr der Urmund bis auf eine punktförmige Öffnung geschlossen und in der Rücken-gegend schon die Hirnplatte mit wenig vorstehenden Medullarwülsten angelegt war, wurde hier die Gastrulation fast ganz unterdrückt; auch am 10. Juni hatte sie keine Fortschritte gemacht; da ein Teil der Eier schon zu zerfallen begann, wurde der Rest, soweit er noch aus lebenden Zellen zu bestehen schien, in Chromsäure zu weiterer Untersuchung eingelegt. Wie diese später zeigte, hatte sich in keinem Fall ein runder Blastoporus gebildet; nur hie und da war es zu abnormen Ansätzen einer Gastrulation gekommen; die meisten Eier waren kuglig und auf dem Blastulastadium stehen geblieben und befanden sich so in einem frappanten Kontrast zu den Kontrolleiern, aus denen am 10. Juni schon langgestreckte Embryonen von  $2\frac{3}{4}$  mm Länge geworden waren. Diese besaßen ein geschlossenes Nervenrohr, ein deutlich abgesetztes Kopfbild und eine auch äusserlich sichtbare Bildung der Mesodermsegmente.

Nur ein wenig besser hatten sich die einstündig bestrahlten Eier der Portion B (Radium III) entwickelt. Einige von ihnen befanden sich am 9. Juni noch auf dem Blastulastadium, wie auch die Betrachtung der Oberfläche von konserviertem Material bestätigte; andere zeigten eine Urmundrinne vom Beginn ihres Auftretens an in abnormer Ausbildung, und wieder andere boten einen sehr weiten, mit dicken Urmundlippen umsäumten, anormalen Blastoporus dar, aus dem ein grosser Dotterpfropf weit hervorragte. Bei fast allen Eiern war der perivitelline Raum durch ausgestossene, kleinere und grössere Dotterteile getrübt, wie die später zu besprechende Textfigur 6 lehrt.



Am 10. Juni war der Gegensatz zu den schon oben beschriebenen, zu gestreckten Embryonen umgewandelten Kontrolliern noch grösser geworden. Denn die Entwicklung hatte kaum nennenswerte Fortschritte gemacht. Die Radiumeier besaßen noch immer die ursprüngliche Kugelform. Da die perivitelline Flüssigkeit durch ausgestossene Dottermassen noch trüber geworden war, wurde auch Portion B zur Härtung eingelegt. Bei später vorgenommener Untersuchung waren die meisten Eier pathologische Gastrulae mit weit geöffnetem rundem Blastoporus und einem Riesendotterpfropf. Nur ein Ei war ein wenig gestreckt und liess eine Medullarrinne erkennen, an deren hinterem Ende aus dem offenen Urmund ein grosser Dotterpfropf hervorragte, von dem sich wieder Dotterteile abgelöst hatten. So ist es auch hier in keinem Fall bis zur Bildung des Nervenrohres gekommen.

Ein etwas besseres Resultat hat die 2 Stunden lang bestrahlte Portion D (Radium II) ergeben, was auf den ersten Blick auffällig sein mag, aber mit den später an *Rana fusca* ausgeführten zahlreicheren Experimenten in bester Übereinstimmung steht. Am 9. Juni liessen sich die Eier nach ihrem Aussehen bei der Untersuchung im lebenden Zustand in drei Gruppen sondern. Bei einem kleineren Teil war nur eine Andeutung von einer Urmundrinne vorhanden; die Eier sahen, wie es im Protokoll heisst, nicht entwicklungsfähig aus. Bei einem zweiten Teil war eine Urmundrinne entstanden, aber nicht zum Ring geschlossen; bei der dritten grössten Gruppe fand sich ein ringförmiger, sehr weiter Blastoporus mit wulstigen Umundlippen und mit auffallend weit vorstehendem und grossem Dotterpfropf, wie bei der Entwicklung zur *Spina bifida*. Bei fast allen Gastrulae lagen in der Umgebung des Umundrandes oder auf der Oberfläche des Dotterpfropfes abgelöste Dotterpartikel unter der Membrana vitellina; zuweilen waren die ausgetretenen Massen eine Strecke weit membranartig ausgebreitet. Eine Bestätigung erhielten später diese Befunde durch Untersuchung des konservierten Materials.

Am 10. Juni wurde der grösste Teil der Eier, da sie in der Entwicklung nicht fortgeschritten waren, eingelegt; die meisten von ihnen boten den schon vom 9. Juni geschilderten Befund dar; wenige waren ein wenig gestreckt, besaßen aber immer noch

den weiten Blastoporus mit grossem Dotterpfropf und liessen vor ihm die Anlage der Hirnplatte erkennen. (Embryonen mit *Spina bifida*.)

Vom ganzen Material wurden jetzt nur noch sechs Eier, die am meisten entwicklungsfähig aussahen, einen engen Blastoporus und vor ihm die Nervenrinne mit Medullarwülsten gebildet hatten, weiter gezüchtet. Sie hatten sich am anderen Tag auch noch weiter entwickelt und etwas in die Länge zu strecken begonnen, unterschieden sich aber ebenfalls sehr wesentlich von den gleich-alterigen Kontrollen. Denn diese waren jetzt schon zu Larven von  $3\frac{3}{4}$  mm Länge herangewachsen, deren Kopf mit zwei Haftenäpfen und mit der Mundöffnung ausgestattet war. An den kurzen Radiumembryonen war der Kopfhöcker vom Rumpf kaum abgesetzt, am Schwanzende trat noch Dottermasse nach aussen hervor. Dotterbröckelchen fanden sich auch im perivitellinen Raum, wie Textfigur 6 zeigt, die vor der Isolierung des Embryos aus seinen Hüllen gezeichnet wurde.



Fig. 6.

4 Tage (7. Juni bis 11. Juni) alter Radiumembryo ( $D^1$ ) von *Rana esculenta* in Hüllen. Das Ei wurde mit Samenfäden befruchtet, die 2 Stunden mit Radium bestrahlt worden waren.



Fig. 7.

5 Tage (7. Juni bis 12. Juni) alter Radiumembryo ( $D^2$ ) von *Rana esculenta*, in Chromsäure konserviert. Das Ei wurde mit Samenfäden befruchtet, die 2 Stunden mit Radium bestrahlt worden waren.

Wie langsam die Entwicklung an den Radiumlarven, die wegen ihres normaleren und besseren Aussehens weiter gezüchtet wurden, fortschreitet, lassen die Figuren vom 12. und 14. Juni (Textfig. 7 und 8a) erkennen. Obwohl 5 Tage alt, ist der in Textfig. 7 dargestellte Embryo nur wenig gestreckt, der Urmund ist

zwar geschlossen, die Schwanzknospe aber vom dicken Rumpf kaum abgesetzt. Am Kopfhöcker sind nur die Haftenäpfe gut angelegt. Der 7 Tage alte Embryo (Fig. 8a) zeigt zwar ein weiter entwickeltes Schwanzende. Die Rückengegend ist gegen den Dottersack, von dem sie sich als Leiste abhebt, besser abgesetzt. Aber wie weit sind diese wenigen Radiumembryonen, die sich von 100 Eiern am besten entwickelt haben, hinter den normalen

Kontrolltieren (Textfigur 8b) zurückgeblieben. Sie sind nur  $2\frac{1}{2}$ —3 mm lang; die Kontrollen dagegen haben eine Länge von  $6\frac{3}{4}$ —7 mm erreicht; sie besitzen am Kopf kräftige Kiemenbüschel und lassen die Augenanlage erkennen. Der lange Ruderschwanz ist von einem durchscheinenden, breiten Flossensaum umgeben.

So hat denn der am grünen Wasserfrosch unternommene Versuch, der wegen der vorgerückten Jahreszeit nur als eine vorläufige Probe von vornherein von mir angesehen wurde, das bei den Echinodermen gewonnene Ergebnis vollständig bestätigt. Eier, zu deren Befruchtung mit Radium bestrahlte Samenfäden dienten, haben die Fähigkeit zur normalen Entwicklung mehr oder minder vollständig verloren. Es galt nun dieses neue Forschungsgebiet noch nach verschiedenen Richtungen genauer durchzuarbeiten. Hierzu musste die nächste Laichzeit von *Rana fusca* abgewartet werden.

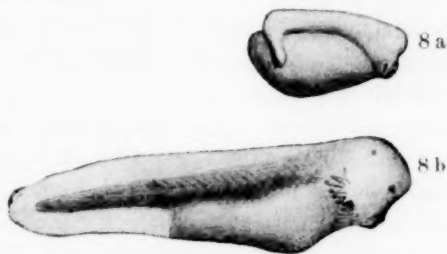


Fig. 8a und b.

7 Tage (7. Juni bis 14. Juni) alte Larven von *Rana esculenta*. 8a Radiumlarve D<sup>3</sup>. Das Ei wurde mit Samenfäden befruchtet, die 2 Stunden mit Radium bestrahlt worden waren. 8b gleichaltrige Kontrolllarve zu Versuch D.

### Versuche mit den Geschlechtsprodukten von *Rana fusca*.

Nachdem ich durch den Vorversuch am grünen Wasserfrosch die Überzeugung gewonnen hatte, dass die Radiumwirkung, welche der Samenfaden durch kürzere oder längere Bestrahlung erfahren hat, durch ihn bei der Befruchtung auf das Ei übertragen wird und durch charakteristische Veränderungen in seiner Entwicklung sich bemerkbar macht, suchte ich mir einen genaueren Einblick in diese Verhältnisse durch Versuche an *Rana fusca* zu verschaffen. Um eine möglichst breite und sichere Basis zu erhalten, nahm ich eine grosse Zahl von Experimenten vor, indem ich die Zeit, in welcher der zur Befruchtung benutzte Samen bestrahlt wurde, von 5 Minuten bis zu 12 Stunden variierte. Im ganzen wurden 14 Experimente mit den dazugehörigen Kontrollversuchen an-

gestellt. Dass ich meinen Versuchen gleich von Anfang an eine derartige Ausdehnung gab, erwies sich als ein sehr zweckentsprechendes Verfahren, welches jedem, der ein noch ganz unbekanntes Gebiet zum erstenmal zu bearbeiten sucht, zu empfehlen sein möchte. Denn es lehrte mich bald, dass die Befruchtung der Eier mit radiumbestrahltem Samen zu ziemlich komplizierten Erscheinungen führt, die bei einer geringen Zahl gleichartig ausgeführter Experimente zum Teil gewiss übersehen worden wären.

In den 14 Versuchen betrug die Zeit der Bestrahlung 5, 15 und 30 Minuten, 1, 3 und 12 Stunden und zwar wurden bei einer bestimmten Zeitdauer jedesmal zwei Versuche ausgeführt. Dazu kommen noch zwei Experimente, in denen der Samen zwischen zwei Radiumkapseln von oben und unten gleichzeitig bestrahlt wurde, in einem Falle während 50 Minuten, im anderen Falle 6 Stunden 40 Minuten.

Nach ihren Ergebnissen lassen sich diese 14 Experimente am zweckmässigsten in drei Gruppen teilen, je nach dem der Schädigung, welche die verschiedenen lange Bestrahlung Grade der Samenfäden in den durch sie befruchteten Eiern hervorruft.

Am stärksten wird die Entwicklung des Eies bei einer Bestrahlung der Samenfäden während 15 Minuten bis 3 Stunden geschädigt. Etwas geringer fällt die Radiumwirkung, wie sich von vornherein erwarten lässt, bei einer Bestrahlung von 5 Minuten aus. Dagegen ist es auf den ersten Blick gewiss ein überraschendes Ergebnis, dass bei einer Bestrahlung von mehr als 3 Stunden, oder bei intensiverer Radiumwirkung, die durch gleichzeitige Verwendung von zwei Kapseln erzielt wird, die Entwicklung der Eier anstatt entsprechend stärker geschädigt zu werden, im Gegenteil in auffälliger Weise gebessert wird. Ich beginne mit der Gruppe, in welcher die Entwicklung der Eier infolge der Befruchtung mit Radiumsamen den höchsten Grad der Schädigung aufweist.

#### Erste Gruppe.

Acht Experimente, in welchen die Samenfäden 15 oder 30 Minuten, 1 oder 3 Stunden bestrahlt wurden. S<sup>7</sup> und S<sup>10</sup> 15 Minuten. S<sup>5</sup> und S<sup>13</sup> 30 Minuten. S<sup>6</sup> und S<sup>8</sup> 1 Stunde. S<sup>3</sup> und S<sup>9</sup> 3 Stunden.

a) Bestrahlung der Samenfäden während 15 Minuten.  
(Versuch S 7 und S 10.)

Versuch S.

Am 15. März erhielt ich von einem in Paarung begriffenen Männchen eine grössere Menge Milch aus einer strotzend gefüllten Samenblase. Die Spermatozoen waren bei mikroskopischer Untersuchung lebhaft beweglich. Ein Tropfen dieser Milch wurde 15 Minuten lang (9 Uhr 25 bis 9 Uhr 40) mit dem stärksten Radiumpräparat (R I) bestrahlt. Nach Verdünnung mit Wasser wurde er um 9<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Uhr zur Befruchtung von 33 Eiern verwandt. Von ihnen begannen sich 31 um 1 Uhr in normaler Weise zu teilen, während zwei unentwickelt blieben, da sie nicht befruchtet worden waren. Die Kontrolleier, deren Befruchtung eine Viertelstunde später mit normalem Samen geschah, hatten sich ohne Ausnahme geteilt. Am folgenden Tage sahen die Radiumeier zwar vollkommen gesund aus, liessen aber bei Untersuchung im lebendem Zustand noch keine Spur vom Urmunde erkennen. Von zwei Eiern, die konserviert und später aus den Hüllen befreit wurden, befand sich das eine noch auf dem Blastulastadium, das andere zeigte eine kleine Rinne als Andeutung der beginnenden Gastrulation; dagegen war bei allen Kontrolleiern der Urmund schon in der Form eines Hufeisens deutlich ausgebildet.

Noch 24 Stunden später, am 18. März, war der Unterschied zwischen beiden Kulturen überraschend gross geworden. In der Kontrolle war die Gastrulation beendet und der Dotterpfropf auf der gleichmässig schwarzen Oberfläche der Kugel nur als kleines Pünktchen zu sehen; auch die Hirnplatte hatte sich schon angelegt und grenzte sich mit verdickten Rändern gegen ihre Umgebung ab. Dagegen hatten sich die Radiumeier insgesamt in mehr oder minder pathologischer Weise weiterentwickelt. Die Gastrulation war nicht nur verspätet, sondern in einer durchaus abnormen Weise eingetreten. Es wurden daher einige Eier zu genauerer Untersuchung teils in Pikrin-Sublimat, teils in Formalin konserviert.

Bei der später vorgenommenen Untersuchung war bei allen Eiern in ziemlich gleichmässiger Weise die aus vegetativen Zellen zusammengesetzte Hälfte durch eine tiefe, schwarz pigmentierte Rinne, die nur wenig unterhalb des Äquators entstanden war,



von der animalen Hälfte auf das deutlichste abgegrenzt (Taf. I, Fig. 8--10). Die Rinne war bei einigen Eiern zu einem runden Kreis geschlossen (Fig. 8 und 9), bei anderen zeigte sie noch eine Unterbrechung, die etwa ein Drittel des Kreisumfanges betrug. An der unterbrochenen Stelle ging die vegetative Hälfte (wie auf dem Keimblasenstadium) durch Vermittlung der Randzone noch allmählich in die animale Hälfte über (Fig. 10). Wie uns später Durchschnitte lehren werden, hat an der Rinne die Gastrula-einstülpung begonnen; ihr nach aussen gelegener, schwarz pigmentierter Rand ist daher als Urmund zu bezeichnen. Die von ihr umschlossene Masse vegetativer Zellen stellt einen Dotterpfropf dar, der im Vergleich zur Norm von riesigen Dimensionen ist. Denn sein Durchmesser kommt fast dem des ganzen Eies gleich, so dass er bei Ansicht vom vegetativen Pol aus von einem schmalen Ring der pigmentierten Oberfläche umsäumt wird (Fig. 8). Die animale Hälfte ist häufig durch kleine, gebogene Furchen und trichterförmige Vertiefungen in einzelne Runzeln und Höcker zerlegt (Fig. 15 vom Parallelversuch S 10).

Am 18. März, dem dritten Tage nach der Befruchtung, haben sich die Kontrolleier (Taf. I, Fig. 29) in gestreckte Embryonen umgewandelt, an denen sich vorn und hinten Kopf und Schwanz als besondere Höcker absetzen. An der ventralen Kopffläche sind die beiden Haftnapfe schon deutlich ausgebildet. Die Radiumeier haben sich dagegen kaum weiter als am Tag zuvor entwickelt und sehen jetzt in noch höherem Grade pathologisch aus. Sie wurden daher, da ein Fortleben bis zum nächsten Tage kaum zu erwarten war, teils in Pikrinsublimat, teils in Formol zusammen mit je zwei Kontrolleiern eingelegt.

Aus ihren Hüllen befreit, zeigen die meisten Objekte noch den mächtigen Dotterpfropf, jetzt aber durch eine tiefere Ringfurche von der etwa ebenso grossen, zuweilen auch etwas kleineren animalen Hälfte getrennt, die mit Furchen und Runzeln bedeckt ist. Das ganze lässt sich zuweilen, wie Fig. 14, einer Sanduhrform vergleichen. In Fällen, in denen die pathologischen Entwicklungsprozesse noch etwas weiter fortgeschritten sind, hat sich der Urmundrand streckenweise verdickt und in die von ihm abstammenden Organanlagen zu differenzieren begonnen.



Einige wenige besser entwickelte Eier bieten einen Anblick dar wie Fig. 11. Die Dottermasse ist von den ringförmigen Urmundlippen ein wenig mehr umwachsen. Das ganze Ei hat sich etwas gestreckt und lässt Kopf- und Schwanzende unterscheiden, zwischen denen der Dotterpfropf als runder Hügel die Mitte der Rückengegend einnimmt, wie bei den von mir früher beschriebenen Embryonen mit *Spina bifida*. Am Kopfende ist eine flache Hirnplatte angelegt. Die den Dotterpfropf umgebenden Urmundlippen sind in Fig. 11 auf der linken und rechten Seite verschieden weit entwickelt. Während rechts eine Medullarfalte gebildet ist, fehlt eine solche links. So ist eine Missbildung zustande gekommen, die Roux als *Hemiembryo dexter* bezeichnen würde. Einen noch etwas normaleren Verlauf hat die Entwicklung bei zwei Embryonen genommen, die in den Fig. 13 und 12 abgebildet sind. Die Gastrulation hat sich in normaler Weise vollzogen, da ein grosser Teil der vegetativen Zellen durch Überwachsung des Dotterfeldes durch die dorsale Urmundlippe in die Urdarmhöhle aufgenommen ist. Doch ist in Fig. 13 immer noch ein für das entsprechende Stadium sehr weiter Blastoporus mit grossem Dotterpfropf vorhanden. Vor ihm hat sich auch eine breite Hirnplatte, die von vorspringenden Medullarwülsten abgegrenzt ist, deutlich ausgebildet. Das Bild erinnert sehr an Befunde, die man von normal befruchteten Froscheiern erhält, wenn sie sich in Kochsalzlösungen von bestimmter Konzentration entwickeln. Ich verweise auf Taf. XX, Fig. 3 aus Hertwigs Beiträgen zur experim. Morph. u. Entwickl. (Die Entwickl. des Froscheies unter dem Einfluss schwächerer und stärkerer Kochsalzlösungen. Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 44, 1895.) — In Fig. 12 ist der am normalsten ausgebildete Embryo dieser Serie abgebildet. Er ist schon besser gestreckt; das Nervenrohr hat sich schon ziemlich vollständig geschlossen, das Kopfende ist durch eine Furche als Höcker abgesetzt; am hinteren Ende ist aber der Blastoporus noch immer offen und lässt einen Pfropf, ein Drittel so gross wie in Fig. 13, hervorsehen.

Dass übrigens auch diese zwei am besten entwickelten Embryonen des vorliegenden Experiments nicht mehr längere Zeit gelebt haben würden, lässt sich daran erkennen, dass in der Fig. 13 der an den Urmund angrenzende Bezirk der Hirnplatte schon in Zerfall begriffen war, wie an einer Schnittserie durch

das betreffende Objekt festgestellt wurde. Auch vergleiche man, um den grossen Abstand zu den normal entwickelten Eiern richtig beurteilen zu können, die Fig. 12 und 13 mit der Kontrolle Fig. 29 (Taf. I).

#### Versuch S<sup>10</sup>.

Bei diesem Experiment wurde die Milch durch Zerzupfung des Hodens gewonnen. Das Ergebnis der befruchteten Eier war hierbei ein ausnahmsweise geringes. Unter 30 in einem Uhrsälchen aufgesetzten Eiern, die einzeln besamt wurden, entwickelten sich bei der Kontrollbefruchtung neun Stück, und bei der Befruchtung mit Radiumsamen in einem zweiten Uhrsälchen nur sechs Eier. In beiden Fällen verlief der Furchungsprozess in gleichartiger, normaler Weise. Nach 2 Tagen (17. März) war bei den Kontrolleiern der Urmund geschlossen bis auf einen kleinen Rest, aus dem der Dotterpfropf noch als heller, punktförmiger Fleck hervorsah. Die flach ausgebreitete Hirnplatte begann sich abzugrenzen. Die sechs Radiumeier waren dagegen wieder in der Entwicklung weit zurück. Zwei von ihnen besaßen einen weitgeöffneten, runden Blastoporus mit grossem Dotterpfropf; sie wurden weiter gezüchtet. Die vier übrigen, weniger weit entwickelten Eier von mehr anormaler Beschaffenheit wurden in Formalin eingelegt. Wie die später erfolgte Untersuchung nach Entfernung der Eihüllen lehrte, stand ein Ei noch auf dem Blastulastadium, das zweite liess eine nur schwach angedeutete, kleine Urmundrinne erkennen; die beiden anderen zeigten die animale und vegetative Hälfte durch eine tief schwarz pigmentierte Ringfurche voneinander getrennt (Fig. 15 und 16). Die animale Hälfte sah wieder mit Runzeln und Höckern bedeckt aus. Der Befund ist also ein durchaus gleicher wie im Versuch S<sup>7</sup> (Fig. 8 und 10).

Die zwei weiter gezüchteten Eier hatten sich am nächsten Tage (18. März) nicht viel weiter entwickelt. Sie wurden daher mit zwei Kontrolleiern, die denen des Versuchs S<sup>7</sup> (Fig. 29, Taf. I) gleichen, in Formalin eingelegt. Das eine Ei (Fig. 18) ist ähnlich dem in Fig. 13 abgebildeten Objekt des Versuchs S<sup>7</sup>, nur monströser beschaffen; der grosse Dotterpfropf ist von verdickten, vielleicht in weiterer Differenzierung begriffenen Urmundlippen umsäumt. Der andere Embryo (Fig. 17) hat sich etwas gestreckt und entspricht der Fig. 12 des korrespondierenden Versuchs. Die Medullarrinne ist im Verschluss begriffen und endet am

hinteren Ende mit einem kleinen runden Blastoporus mit hellem Dotterpfropf.

Der Parallelversuch S<sup>10</sup> hat also im grossen und ganzen genau dasselbe Ergebnis wie Versuch S<sup>7</sup> geliefert.

b) Bestrahlung der Samenfäden während 30 Minuten.  
(Versuch S<sup>5</sup> und S<sup>13</sup>.)

#### Versuch S<sup>5</sup>.

Am 13. März wurden Samenfäden, die durch Zerzupfung des Hodens gewonnen worden waren, eine halbe Stunde lang mit der Radiumkapsel I bestrahlt. Die mit ihnen befruchteten Eier haben sich ebenso wie die Eier in dem Kontrollversuch ohne Ausnahme in regelmässiger Weise geteilt. Dagegen begannen sie schon am 2. Tag im Unterschied zu der Kontrolle Störungen zu zeigen, welche am 3. Tage so hochgradige geworden waren, dass der Versuch beendet wurde. Die Eier, soweit sie noch brauchbar erschienen, wurden teils in Pikrin-Sublimat, teils in Formalin eingelegt. Zu dieser Zeit (16. März) waren bei der Normalbefruchtung gestreckte Embryonen entstanden, bei denen der Kopf mit den Haftnäpfen wie in Fig. 29 (Taf. I) deutlich abgesetzt war und der Schwanz als kurzer, dorsalwärts gerichteter Höcker hervortrat.

Die 3 Tage alten, mit Radiumsamen befruchteten Eier waren wieder so vollkommen pathologisch entwickelt, dass auch nicht in einem Fall sich ein Nervenrohr gebildet oder gar ein Kopf- und Schwanzhöcker abgesetzt hatte. Alle zeigten den perivitellinen Raum mit ausgestossenen Dotterteilen spärlicher oder reichlicher erfüllt und getrübt, wie in Textfig. 6 auf Seite 32; einige waren schon in Zerfall begriffen, andere in geringer Zahl auf dem Keimblasenstadium stehen geblieben. Die meisten aber lassen sich als pathologisch entwickelte Gastrulae bezeichnen und bieten Befunde dar, die erst zusammen mit den ähnlichen Befunden des zweiten Parallelversuchs beschrieben werden sollen. Ein einziges Ei bei diesem Experiment war etwas weiter und etwas mehr der Norm entsprechend entwickelt (Fig. 31, Taf. I). Denn es besass einen runden Blastoporus mit einem mittelgrossen Dotterpfropf; vor ihm war am Rücken des ovalen Eies eine breite, von vorspringenden Medullarwülsten eingefasste Hirnplatte entstanden. Doch auch dieses Objekt war bereits trotz seiner

normaleren Beschaffenheit dem Untergang verfallen; denn wie die nach seiner Konservierung und Färbung angefertigte Schnittserie lehrte, waren die Zellen im hinteren Abschnitt der Hirnplatte bereits abgestorben, zeigten kleine, homogen gewordene und intensiv sich färbende Kerne, lagen locker nebeneinander und waren zum Teil schon in Zerfall begriffen.

Die ganze Kultur bot somit einen Anblick dar, als ob sie durch irgend einen Zusatz vergiftet worden wäre. Und doch bestand der einzige Unterschied von der normalen Kontrollkultur nur darin, dass die zur Befruchtung benutzten Samenfäden eine halbe Stunde lang mit Radium bestrahlt worden waren.

Dem Versuch S<sup>5</sup> entspricht im allgemeinen genau der

#### **Versuch S<sup>3</sup>,**

der am 17. März ausgeführt wurde. Die bei ihm verwandten Samenfäden wurden ebenfalls dem strotzend gefüllten, zu einem feinen Brei zerkleinerten Hoden entnommen. Alle Eier hatten sich bis auf drei in der üblichen Zeit nach der Befruchtung normal geteilt. Am 19. März zeigten die Kontrollobjekte einen punktförmigen Dotterpfropf und liessen schon die Anlage der Medullarplatte als ein sich etwas abgrenzendes Feld erkennen. Von den Radiumeiern dagegen waren wieder einige, die in der Entwicklung am weitesten zurückgeblieben waren, noch Keimblasen; nur sehr wenige hatten in normaler, wenn auch verlangsamer Weise einen runden Blastoporus mit mittelgroßem Dotterpfropf gebildet; die Mehrzahl aber befand sich noch in den Anfangsstadien einer in durchaus abnormer Weise verlaufenden Gastrulation (Taf. I, Fig. 19 und 20). Die Abnormität bestand in gleicher Weise, wie in anderen Versuchen (Taf. I, Fig. 1—10), wieder darin, dass sich die Gastrularinne nur wenig unterhalb des Eiäquators, und zwar allmählich in dem ganzen Umfang der Götteschen Randzone ausbildet und nur wenig in die Dottermasse einschneidet. Auf diesem Wege wird das ganze Dotterfeld in einen Dotterpfropf umgewandelt, dessen Durchmesser nur wenig hinter dem Durchmesser des ganzen Eies zurückbleibt. In manchen Fällen umschrieb die tiefschwarz pigmentierte Rinne einen vollkommenen Kreis (Fig. 19 und 20), in anderen war sie nur auf zwei Drittel des Umfangs des Dotterfeldes beschränkt, während im anderen Drittel die Randzone wie im Keimblasenstadium den allmählichen Übergang in die animale Eihälfte vermittelt.

Am anderen Tag war die Kultur im Vergleich zu den gestreckten Kontrolleiern mit Kopf- und Schwanzhöcker (Fig. 29, Taf. I) nicht nur in der Entwicklung weit zurückgeblieben, sondern sah auch dadurch stark geschädigt aus, dass der perivitelline Raum wieder durch ausgetretene Dotterteilchen stark getrübt war. Nur vier Eier — offenbar diejenigen, die schon am Tag zuvor durch Bildung eines kleinen, runden Blastoporus sich von den übrigen unterschieden — schlugen eine etwas normalere Weiterentwicklung ein, wenn sie auch gegen die Kontrollen in der Längenzunahme etwas zurückgeblieben waren. Sie hatten sich etwas gestreckt und liessen einen Kopfhöcker mit Haftnäpfen und ein Schwanzende unterscheiden. Sie wurden daher zur getrennten Weiterzucht isoliert. Die übrigen dagegen boten einen entsprechenden Anblick dar, wie die 3 Tage alten Eier von Versuch S<sup>5</sup>. Im weiteren Verlauf der Gastrulation ist ein Gebilde entstanden, das sich einer ovalen oder mehr unregelmässig geformten Schüssel vergleichen lässt, deren Mitte der meist kolossale Dotterpfropf einnimmt (Taf. I, Fig. 21—24). Der Rand der Schüssel entspricht den Urmundlippen, die an den um 1 Tag jüngeren Eiern noch in der ersten Entwicklung begriffen waren, und stellt einen mehr oder minder dicken Wulst dar, der sich auch von der konvexen dunkeln Oberfläche der Schüssel in manchen Objekten durch eine schwach angedeutete Furche abgrenzt. Die Urmundwülste, von denen die Untersuchung an Schnitten uns lehren wird, dass sie sich bereits in eine halbe Medullarplatte, zuweilen auch in eine Chorda und in Mesoderm zu differenzieren begonnen haben, sind entweder ringsum durch eine tiefe Rinne vom Dotterpfropf abgegrenzt (Fig. 22, 23 und 24) oder die Rinnenbildung ist in der Hälfte oder in einem Drittel des Umfangs des Pfropfes unterbrochen, so dass hier noch wie bei der Keimblase und wie es auch bei einigen Eiern am 2. Tage zu bemerken war, die vegetative und die animale Eihälfte noch allmählich durch eine Art Randzone ineinander übergehen (Fig. 21). Am meisten ist dies in dem in Fig. 30 abgebildeten Ei des Versuchs S<sup>5</sup> der Fall. Zuweilen sind auch in der Ausbildung zwischen linkem und rechtem Rand der Schüssel erhebliche Unterschiede vorhanden. Während der Rand auf einer Seite als ein dicker Wulst vorspringt, ist er auf der entgegengesetzten nur wenig entwickelt (Fig. 21 und Fig. 11 von Versuch S<sup>7</sup>). Die schüsselförmigen Gebilde



sind, wie die Untersuchung ihrer Durchschnitte lehren wird, Monstrositäten, die ich schon in einer älteren Arbeit (O. Hertwig, Urmund und Spina bifida. Arch. f. mikr. Anat., Bd. XXXIX, 1892) als erstes Stadium einer Spina bifida beschrieben habe. Wenn auf einer Seite der Rand der Schüssel verkümmert ist, so entwickelt sich auf dieser Grundlage ein Hemiembryo lateralis, was später gleichfalls noch genauer festgestellt werden wird. Manche ovalen Schüsseln sind an einem Ende etwas verlängert und zugleich verschmälert (Fig. 27). Das Ende entspricht dem späteren Kopf und lässt auch bereits die Anlage der Hirnplatte unterscheiden.

Im Anschluss an diese Form bot das konservierte Material noch einige wenige, besser entwickelte Eier dar. Diese waren oval und besaßen am Ende einen mittलगrossen, runden Blastoporus mit entsprechend ausgebildetem Dotterpfropf (Fig. 25 und 26). Die Kopf- und Rückengegend war vor dem Pfropf in grösserer Ausdehnung und in mehr normaler Weise als bei den oben beschriebenen Vorstadien der Spina bifida ausgebildet; sie zeigte eine breite Hirn- und Medullarplatte, die bereits von hohen Wülsten umgrenzt war (Fig. 25), im anderen Fall waren die Nervenwülste schon im Verschluss zum Nervenrohr begriffen, unter welchem sich dann auch in der Querschnittserie ein runder Chordastrang nachweisen liess (Fig. 26).

Die vier besten zur Weiterzucht isolierten Embryonen blieben in ihrer Entwicklung hinter den Kontrollen mit jedem Tag weiter zurück. Am 21. März wurden zwei von ihnen, bei denen der perivitelline Raum durch Dotterkörnchen getrübt war, konserviert. Sie waren kurz und gedrungen und etwa nur halb so lang als die vier Tage alten Kontrolltiere (Taf. II, Fig. 18). Einer von ihnen ist in Fig. 13 (Taf. II) abgebildet. Sein Kopf stellt einen plumpen Höcker dar, an dessen Unterseite die Haftscheiben, die auch bei den Monstrositäten mit grosser Konstanz gefunden werden, schon ausgebildet sind. Am Rücken bemerkt man vor der Schwanzwurzel ein kleines rundes Loch, aus dem der Dotterpfropf hervorsieht, der erhalten gebliebene Rest des Blastoporus. Hinter ihm erhebt sich der Schwanzteil als kurzer, breiter Höcker, der nach hinten und dorsal aufgerichtet ist. Durch eine tief bis zum Blastoporus einschneidende Furche ist er in zwei Caudallappen gespalten. Wie sich schon aus diesen



ausserlich sichtbaren Merkmalen schliessen lässt, stellt Fig. 13 (Taf. II) einen Fall von weiter entwickelter Spina bifida dar, eine Diagnose, welche durch die Querschnittserie später auch bestätigt wurde.

Am nächsten Tag (22. März) wurden auch die zwei letzten, jetzt 5 Tage alten Larven in Pikrin-Sublimat eingelegt, da ihre Weiterentwicklung kaum Fortschritte erkennen liess. Eine von ihnen war zu einer grossen Blase umgewandelt (Taf. II, Fig. 14). An ihr sind Kopf- und Schwanzende als verdickte Höcker zu unterscheiden. Für den Kopfteil der Blasenwand sind wieder zwei Haftscheiben mit ihren zu langen Zylindern ausgewachsenen Ectodermzellen charakteristisch. Der Schwanz markiert sich als eine breite, über die Oberfläche der Blase vorspringende Platte. Während die Auftreibung des Rumpfes bei Radiumlarven fast ausnahmslos durch eine sich allmählich einstellende Bauchwassersucht hervorgerufen wird, beruht sie in diesem Fall auf einer kolossalen Ausdehnung des Darms selbst, der sich mit Flüssigkeit erfüllt hat. Die Differenzierung in Organe ist weiter fortgeschritten, als man es nach dem äusseren Aussehen erwarten würde. Denn wie die später zu besprechende Schnittserie zeigt, ist das Hirnrohr geschlossen. Sogar Augenbecher und Linse sind entstanden. Auch rudimentäre Hörbläschen fehlen nicht. Allerdings ist alles in einer mehr oder minder pathologischen Weise entwickelt.

Nicht minder monströs ist der zweite Embryo, aber in einer etwas anderen Weise ausgebildet. Er ist zu einem Halbring zusammengekrümmt, in dem Kopf- und Schwanzende, nur durch einen kleinen Zwischenraum getrennt, sich senkrecht als zwei Fortsätze über die Rückenfläche erheben. Am deformierten Kopf sind wieder die Haftenäpfe angelegt; der Schwanz ist von einem schmalen Flossensaum eingefasst; die Hautoberfläche ist an vielen Stellen, besonders am Kopf und Schwanz mit Exkreszenzen bedeckt. Die Durchsicht der Querschnittserie gibt einen Einblick in die vollkommen pathologische Beschaffenheit der Organe. Der Hohlraum des Darmkanals ist seiner ganzen Länge nach mit vielen isolierten kugeligen Dotterzellen erfüllt. Das Hirn stellt eine kleinzellige Masse dar, die gegen die Umgebung schlecht abzugrenzen ist und deren Höhle sich mit ausgetretenen kleinen, stark pigmentierten Zellen erfüllt hat. Die Augenanlagen

sind daher auch nicht zu unterscheiden. Wohl aber sind in einigen Schnitten wieder rudimentäre Hörbläschen aufzufinden.

Die durchaus monströse Beschaffenheit der beiden Larven, die aus den noch am normalsten entwickelten und daher isolierten Eiern gezüchtet wurden, die Neigung der Zellen in den einzelnen Organen zu atypischen Wucherungen und zur Trennung voneinander ist wohl ein deutlicher Beweis für die Richtigkeit der Ansicht, dass die schon früher konservierten Eier, deren Entwicklung gleich Anfangs erhebliche Störungen erkennen liess, entweder in den nächsten Tagen noch pathologischer geworden oder, was ich für das wahrscheinlichste halte, noch früher zerfallen und abgestorben sein würden.

c) Bestrahlung der Samenfäden während 1 Stunde.  
(S<sup>6</sup> und S<sup>8</sup>.)

**Der Versuch S<sup>6</sup>**

wurde am 13. März mit Samen eines zerkleinerten Hodens angestellt. Von den 35 in einem Uhrsälchen aufgesetzten Eiern waren viele befruchtet worden und nach einiger Zeit in normaler Weise geteilt. Am 3. Tage (16. März) bot sich ein sehr ähnlicher Befund dar, wie in dem schon beschriebenen Versuch S<sup>5</sup> mit halbstündiger Bestrahlung der Samenfäden. Jedes Ei ist pathologisch entwickelt; der perivitelline Raum ist durch ausgestossene Dotterkörnchen getrübt. Die meisten Eier haben die Form einer bald mehr runden, bald mehr ovalen Schüssel mit grossem, freiliegendem Dotterpfropf. Dieser ist auch wieder bald ganz, bald nur in zwei Drittel seines Umfangs von einer tiefen Rinne umgeben (Taf. I, Fig. 36—40). Der Schüsselrand ist in Fällen, die in der Entwicklung noch weiter zurück sind, nur wenig verdickt (Fig. 36), wie beim Beginn der Gastrulation am 2. Tage nach der Befruchtung (Fig. 6—10); gewöhnlich aber stellt er einen dicken Wulst dar, der bei der Untersuchung auf Schnitten schon Sonderungen in eine halbe Nervenplatte, zuweilen auch in einen Strang von Chordazellen darbietet (Fig. 39 und 40). Solche Formen illustrieren wieder die Anfangsstadien der Spina bifida. Zuweilen ist auch der Urmundrand nur auf einer Seite verdickt, auf der entgegengesetzten aber weniger substanzreich. Einige weiter entwickelte Objekte veranschaulichen noch deutlicher den Befund der Spina bifida (Fig. 38), insofern die mehr in die

Länge gestreckte Schüssel deutlich ein Kopfende mit Hirnplatte und beiderseits von ihr entwickelte Medullarwülste erkennen lässt. Der hinter der Hirnplatte gelegene Dotterpfropf ist entsprechend verkleinert und von den Urmundlippen umfasst, die bei der Untersuchung auf Schnitten sich in eine halbe Nervenplatte und Chorda differenziert zeigen. Die Urmundlippen sind an manchen Objekten noch mit ausgestossenen Dotterbröckchen bedeckt (Fig. 39); zuweilen hüllt der ausgetretene Dotter als breite, lappige Platte auch die pigmentierte Oberfläche des Eies ein (Fig. 37). Fast stets ist die konvexe, pigmentierte Oberfläche der Schüssel mit Höckern und Runzeln bedeckt. Die Hälfte des Materials ist noch pathologischer als die eben beschriebenen Formen und bietet schon Zeichen des Zerfalls dar. Kein einziges Ei war in diesem Versuch normaler entwickelt, als es hier beschrieben wurde, während die Kontrolleier sich schon auf dem in Fig. 29 (Taf. I) abgebildeten Stadium befanden. Nach den Erfahrungen, die bei den verschiedenen Radiumexperimenten gesammelt worden sind, kann kein Zweifel sein, dass die so monströs gestalteten Objekte sich nicht viel weiter entwickelt haben und am nächsten Tag meist abgestorben sein würden. Der Versuch wurde daher beendet und das Material zur Untersuchung teils in Pikrin-Sublimat, teils in Formalin eingelegt.

#### Versuch S 8.

Am 15. März wurde ein zweiter Versuch mit einstündiger Bestrahlung des Samens ausgeführt. Der Samen wurde diesmal den strotzend gefüllten Vesiculae seminales eines Männchens entnommen. Die Befruchtung war beim grösseren Teil der Eier erfolgreich, indem nach Ablauf der gesetzmässigen Zeit normale Zweiteilung eintrat. Nach 2 Tagen, wo die Kontrolleier schon einen punktförmigen Dotterpfropf und Anlage der Hirnplatte zeigten, befanden sich einige wenige Radiumeier noch auf dem Stadium der Keimblase: ihre animale Hälfte bot schon jetzt eine runzelige Oberfläche in der schon früher beschriebenen Weise dar (Fig. 2, 4 und 15). Bei den anderen hatte die Gastrulation in der pathologischen Weise begonnen, wie sie schon bei Versuch S 7 II und S 10 I dargestellt und durch Abbildungen illustriert wurde. An den noch kugeligen Eiern, deren animale Fläche sich wieder mit Runzeln bedeckt hatte, war das Dotterfeld durch eine

schwarz pigmentierte Rinne dicht unter dem Äquator entweder in seinem ganzen Umfang oder nur in zwei Dritteln desselben abgegrenzt und wieder zu einem Riesenpfropf umgewandelt. Zur Illustration dieser Befunde können auch hier die Fig. 1—10 (Taf. I) von entsprechenden Stadien schon beschriebener Experimente dienen.

Von allen Eiern wurden nur fünf, welche verhältnismässig am besten aussahen, zur Weiterzucht am Leben erhalten. Von ihnen hatte sich am 18. März, dem 3. Tag nach Beginn des Versuchs, nur ein Ei etwas in die Länge gestreckt, so dass das Kopf- und das Schwanzende deutlicher unterscheidbar waren. Aber auch an ihm war immer noch anormalerweise ein kleiner Blastoporus mit Dotterpfropf sichtbar. Die übrigen Objekte hatten sich so monströs entwickelt, dass es zweckmässig erschien, sie zu weiterer Untersuchung in Pikrin-Sublimat zu konservieren. Zwei von ihnen (Taf. I, Fig. 33 und 34) boten ein ähnliches Aussehen dar, wie die von Roux abgebildete und als Hemiembryo anterior beschriebene Missbildung. In den Fig. 33 und 34 ist das Ei nur wenig in einer Richtung verlängert und besitzt auch jetzt noch einen mächtigen Dotterpfropf, der als gewölbter Hügel aus dem grossen Blastoporus hervorragt. Vor dem Pfropf ist ein kurzer Kopfhöcker entwickelt, auf dessen Dorsalfäche sich die Hirnplatte zu einer tiefen Rinne zusammengekrümmt hat. Die Medullarwülste setzen sich nach hinten auf die Umgrenzung des Dotterpfropfs, also auf die Ränder der Urmundlippen, fort, und zwar in Fig. 34 auf beiden Seiten, in Fig. 33 nur auf einer Seite.

Am dritten Ei (Fig. 35) ist der Kopfhöcker nicht nur länger geworden, sondern es hat sich an ihm auch die Hirnplatte schon fast vollständig zum Rohr geschlossen. Am hinteren Ende ist ein fast ebenso mächtiger Dotterpfropf wie an den beiden anderen Objekten vorhanden, doch ist er fast ganz auf die rechte Körperhälfte verschoben; auch er wird von den dicken Medullarwülsten umfasst, die in Verlängerung des Hirnrohrs nach hinten auseinander weichen. Es sind daher auch diese drei Missbildungen als eigentümliche Formen der Spina bifida aufzufassen, worüber uns übrigens das Studium der Schnittserie später die genauere Auskunft geben wird.

Das vierte Ei endlich ist relativ am normalsten beschaffen, es hat sich etwas in die Länge gestreckt und den Kopfhöcker,

an welchem sich Haftnäpfe gebildet haben, und die Schwanzknospe entwickelt. Das Nervenrohr ist, wenigstens soweit es die Untersuchung der Oberfläche erkennen lässt, normal beschaffen; der Blastoporus hat sich ganz geschlossen. Aber auch dieser äusserlich ziemlich normale Embryo ist im Vergleich zur Kontrolle, welche der Fig. 29 des Versuchs S<sup>13</sup> gleicht, in seiner Entwicklung nicht unerheblich zurückgeblieben, da er dicker und kürzer als dieser ist und Kopf- und Schwanzende nicht so deutlich ausgebildet und gegliedert zeigt. Auch ist bei allen vier Radiumembryonen die Epidermis bald mehr bald minder runzelig und der perivitelline Raum durch Dotterkörnchen etwas getrübt.

Der jetzt vom Experiment S<sup>8</sup> allein noch lebende Embryo entwickelte sich in den nächsten Tagen weiter, wurde länger und liess Kopf- und Schwanzhöcker besser unterscheiden. Am 20. März wurde am länger gewordenen Schwanzende, das etwas dorsalwärts aufgerichtet ist, ein schmaler Flossensaum unterscheidbar. Am Kopf traten sehr kurze Kiemenhöckerchen auf, während die Kontrolltiere, die auch erheblich länger waren, schon lange Kiemenbüschel besaßen. Die Haut zeigte an verschiedenen Stellen Exkreszenzen. Am 21. März führte der 6 Tage alte Embryo schwach zitternde Bewegungen aus, während die Kontrolltiere schon behend im Wasser herumschwammen. Er wurde jetzt getötet und als der einzige soweit entwickelte Embryo vom Versuch S<sup>8</sup> in Fig. 20 (Taf. II) abgebildet. Wie aus der Abbildung zu erkennen ist, sind auch jetzt die Kiemen nur kleine Höckerchen geblieben. Der Schwanz ist verkümmert und sein Flossensaum unregelmässig und gezackt. Ventral findet sich in der Aftergegend ein Feld mit vielen zottigen Wucherungen der Epidermis. Am Kopf sind Mund und Haftnäpfe vorhanden. Verglichen mit der Kontrolle, welche sich auf dem in Fig. 14 (Taf. III) abgebildeten Stadium befindet, ist die Radiumlarve erheblich kürzer, weniger ausgebildet und in vieler Hinsicht pathologisch entwickelt.

d) Bestrahlung der Samenfäden während  
3 Stunden. (S<sup>3</sup> und S<sup>9</sup>.)

**Der Versuch S<sup>3</sup>.**

Die Befruchtung wurde mit Samen, der aus dem zerkleinerten Hoden gewonnen worden war, am 12. März mit Erfolg



vorgenommen. Sowohl die bestrahlten, als die zur Kontrolle benutzten Eier begannen sich regelmässig zu teilen. Die Gastrulation nahm einen etwas normaleren Verlauf als bei allen bisher beschriebenen Versuchen mit kürzerer Dauer der Bestrahlung. Schon am folgenden Tag begann der Urmund nur wenig später als bei den Kontrollen aufzutreten und allmählich Hufeisenform anzunehmen. Am 14. März hatte er sich auch bei den Radiumeiern zum ringförmigen Blastoporus geschlossen, unterschied sich indessen von den normal entwickelten Objekten durch seinen weit grösseren Umfang.

Der normalere Verlauf der Entwicklung liess sich auch noch daran erkennen, dass die perivitelline Flüssigkeit nur in einzelnen Fällen, und auch in diesen nur wenig getrübt war. Es war also während der Gastrulation im Versuch S<sup>3</sup> die Ausstossung von Dotterzellen und Dotterplättchen eine geringfügige geblieben.

Am 15. März waren die 3 Tage alten Kontrolleier etwas gestreckt mit wenig konkaver Rückenfläche, mit vollkommen geschlossenem Hirn- und Nervenrohr. Sie befanden sich etwa auf dem in Fig. 29 (Taf. I) abgebildeten Stadium aus der Versuchsreihe S<sup>13</sup>. Die Radiumeier waren dagegen wieder in der Entwicklung zurückgeblieben; zwar waren sie auch in Streckung begriffen und zeigten das Kopfbende als Höcker abgesetzt und mit Haftknäpfen versehen, waren aber sonst in mehrfacher Hinsicht abnorm; am hinteren Ende war fast regelmässig der Dotterpfropf noch zu sehen, entweder als ein kleiner heller Fleck, oder selbst von der ansehnlichen Grösse, wie er in der Fig. 8, Taf. II, von einem Embryo des Versuchs S<sup>9</sup> abgebildet ist. Die Bauchhaut war fast stets mit Runzeln bedeckt. Besonders aber waren die Radiumembryonen dieser Serie durch die pathologische Entwicklung ihres Zentralnervensystems charakterisiert. Während bei so lang gestreckten Embryonen dieses Stadiums sich die Nervenrinne schon zum Rohr vollständig geschlossen haben sollte, wie dies ja auch die Kontrolle zeigt, war sie hier in der weitaus grösseren Zahl der Fälle entweder vom Kopf- bis zum Schwanzende in ihrer ganzen Länge, oder nur an einzelnen Stellen weit offen geblieben und bot Anzeichen des Zerfalls ihrer Zellen dar, wie uns Schnittserien später noch lehren werden.



Es gewannen so diese Radiumembryonen eine gewisse Ähnlichkeit mit Froscheiern, die während der Gastrulation in Kochsalzlösungen von bestimmter Konzentration gebracht und in ihnen weiter gezüchtet werden. Als Folgen dieser Behandlung legt sich zwar bei ihnen, wie ich früher in einer Abhandlung dieses Archivs beschrieben habe, die Nervenplatte an, wandelt sich auch zur Medullarrinne um, erfährt dann aber Störungen in ihrer Umwandlung zum Rohr. Ein solches bildet sich entweder nur an einzelnen Stellen aus, oder kommt überhaupt in ganzer Länge nicht zustande. Wenn der Verschluss in der Hirngegend ausbleibt, so sind verschiedene Grade von Missbildungen des Hirns die Folgen, welche in der Pathologie als Anencephalie unterschieden werden. An den offen gebliebenen Stellen zeigt die Anlage des Zentralnervensystems Lockerung des Zusammenhangs der Zellen und Erscheinungen des Zerfalls. In ganz ähnlicher Weise verhalten sich die 3 Tage alten Radiumeier im Versuch S<sup>3</sup>, von denen einige Beispiele in den Figuren 1—3 (Taf. II) wiedergegeben sind.

Neben diesen Formen, die für den Versuch S<sup>3</sup> typisch waren und die Majorität der Fälle bildeten, fanden sich teils einige stärker geschädigte und daher in der Entwicklung schon vom Gastrulastadium an weiter zurückgebliebene Eier, die den Fig. 8, 33 und 31 (Taf. I) der vorausgegangenen Versuche glichen, teils auch eine kleine Zahl von Embryonen, die sich noch mehr der Norm näherten und hauptsächlich nur in ihrer Grösse hinter den Kontrollen zurückgeblieben waren. Nicht nur war bei ihnen das Nervenrohr in ganzer Ausdehnung vollkommen geschlossen, sondern auch vom Dotterpfropf keine Spur mehr am Caudalende zu sehen.

Am 16. März hatten sich die weitergezüchteten Radiumembryonen zum Teil noch mehr in die Länge gestreckt. Ihre Körperoberfläche war an vielen Stellen stärker höckerig und warzig geworden. Ausser dem Kopfhöcker begann sich jetzt auch der Schwanzhöcker besser abzusetzen. Doch waren auch die am besten entwickelten Radiumembryonen hinter den Kontrolltieren in ihrer Grösse und Ausbildung erheblich zurückgeblieben. Während diese  $3\frac{1}{2}$  mm lang waren und das Aussehen von Fig. 18 (Taf. II) darboten, auch schon schwache Krümmungen ausführten, massen sie nur  $2\text{--}2\frac{1}{2}$  mm und waren unbeweglich. Im Falle stärkerer

Schädigung war die perivitelline Flüssigkeit häufig durch ausgestossene, feine, pigmentierte Teilchen getrübt. Verschiedene Eier besaßen in der Rückengegend einen freiliegenden Dotterpfropf, der auf das Vorhandensein einer Spina bifida hindeutet, wie auch bei dem schon am Tag zuvor abgetöteten Embryo der Fig. 1 (Taf. II). Eine Spina bifida konnte später auch an einem Teil der Eier, die am 16. März konserviert wurden, mit Sicherheit festgestellt werden. Zwei derartige Embryonen sind in den Fig. 4 und 5 (Taf. II) abgebildet. Bei ihnen ist die Spaltung sogar auf das Schwanzende ausgedehnt, so dass zu beiden Seiten des grossen Dotterpfropfs zwei vollständig getrennte Schwanzspitzen nach hinten und oben hervorragen. Der Rumpf ist so nach hinten, besonders deutlich in Fig. 4, in zwei auseinander weichende Hälften gespalten. Am Beginn der Spaltung führt ein tiefes Loch in die mit Dotter erfüllte Darmhöhle. Ein dritter Embryo zeigte Kopf und Schwanzende einfach ausgebildet und über dem Rücken zu einem Halbring zusammengebogen. Bei ihm bestand nur noch in der Mitte des konkaven Rückens eine enge Urmundspalte, aus der ein kleiner Dotterpfropf ein wenig hervorsah, in ähnlicher Weise wie in Fig. 13 (Taf. II), einem Embryo der Versuchsreihe S<sup>13</sup>. Die Krümmung zu einem Halbring mit dorsaler Öffnung ist typisch für diese Form der Spina bifida.

Am 17. März lebten von dem Versuch S<sup>3</sup> infolge der mehrfach vorgenommenen Konservierungen nur noch drei Embryonen. Von ihnen wurden wieder zwei eingelegt. Der eine derselben ist in Fig. 6 (Taf. II), der andere in Fig. 7 abgebildet. Fig. 6 besitzt eine ausgeprägte, auch auf das Schwanzende ausgedehnte Spina bifida und einen grossen Dotterpfropf. Fig. 7 zeigt äusserlich die Rückengegend normal ausgebildet, die Bauchwand durch Wassersucht etwas aufgetrieben, die Haut am Bauch und Schwanz mit Warzen und einzelnen Zöttchen bedeckt. Am Kopf sind einige sehr kurze Kiemenhöckerchen zu sehen. Ähnlich sah der dritte noch am Leben erhaltene Embryo aus, bei dem sich gleichfalls Bauchwassersucht auszubilden begann. Wie wenig Lebenskraft auch die bestentwickelten Embryonen in den Versuchen, die zur ersten Gruppe gehören, besitzen, hat sich auch in vorliegendem Falle wieder gezeigt. Denn am 18. März war dieser einzige, 6 Tage alt gewordene Embryo, wenn nicht ganz, so wenigstens partiell abgestorben. Begann sich doch von seinem Schwanz

und vom angrenzenden Rumpf die Epidermis abzumacerieren. Am Kopf war auch eine Gruppe ganz kurzer Kiemenhöckerchen hervorgesprosst. Die Länge der Larve betrug 3 mm, während die Kontrolltiere der Fig. 14 (Taf. III) glichen,  $6\frac{1}{2}$  mm massen und am Kopf lange Kiemenbüschel entwickelt hatten.

#### Der Parallelversuch S<sup>9</sup>.

Am 15. März wurde der durch Zerkleinerung des Hodens gewonnene Samen von 11 Uhr 10 Minuten bis 2 Uhr 10 Minuten mit Radium bestrahlt. Die mit ihm befruchteten Eier machten zum grössten Teil den Furchungsprozess in normaler Weise durch. Nach zwei Tagen (am 17. März) war zwischen den bestrahlten und den zur Kontrolle dienenden Eiern ein Unterschied bemerkbar. Von den ersteren zeigten einige entweder einen hufeisenförmigen oder einen zum Ring geschlossenen Blastoporus, der aber sehr gross und jedenfalls viel weiter war, als es der Norm entspricht. Im Kontrollversuch dagegen war der Urmund schon bis auf ein sehr kleines Loch mit punktförmigem Dotterpfropf geschlossen, auch begann sich schon die Hirnplatte auf der schwarzen Oberfläche abzugrenzen. Nachdem jetzt einige Eier behufs genauerer Untersuchung in Pikrin-Sublimat eingelegt worden waren, blieben nur fünf Stück am Leben, da der Versuch an einem kleinen Material angestellt worden war. Sie hatten sich bis zum nächsten Tage etwas weiter entwickelt und in die Länge gestreckt. Am vorderen Ende setzte sich der Kopf als Höcker ab, an dessen ventraler Fläche die Haftnäpfe hervortraten. An ihrem hinteren Ende zeigten drei Eier, obwohl sie 3 Tage alt waren, noch einen weiten Blastoporus, aus dem ein grosser, heller Dotterpfropf als Hügel nach aussen hervorsah und von ziemlich dicken, wulstigen Urmundlippen umsäumt war. Sie wurden infolgedessen zur Untersuchung konserviert. Zwei von ihnen sind in den Fig. 8 und 9 (Taf. II) abgebildet. Der in Fig. 9 abgebildete Embryo ist im Vergleich zum anderen, bei dem das Hirnrohr ganz geschlossen ist (Fig. 8), in der Entwicklung etwas zurück; der Kopfhöcker ist etwas kürzer und das Hirnrohr zeigt noch einen feinen Spalt in seiner ganzen Länge. In Fig. 8 ist wieder zu bemerken, wie Haufen von Dotterzellen sich vom Pfropf abgelöst haben. Die Bauchfläche ist in beiden Fällen fein runzelig. Die Kontrollarven sind fast doppelt so lang und befinden sich etwa

auf dem in Fig. 29 (Taf. I) abgebildeten Stadium, das zur Versuchsreihe S 13 gehört.

Von den beiden jetzt noch allein lebenden Embryonen vom Versuch 9 wurde der eine am 19. März, der andere am 21. März in Pikrin-Sublimat eingelegt. Sie sind in den Fig. 10 und 21 auf Taf. II dargestellt. Beide haben sich in abnormer Weise weiter entwickelt. Der am 19. März eingelegte Embryo ist nur  $2\frac{1}{5}$  mm lang, während die gleichalterige Kontrollarve schon 4 mm misst und ein ansehnliches Schwanzende entwickelt hat (Fig. 18, Taf. II), das dem ersteren noch ganz fehlt. Was aber das in Fig. 10 abgebildete Objekt besonders auszeichnet, ist der Umstand, dass am Zentralnervensystem nicht überall der Verschluss zum Rohr erfolgt ist, eine Erscheinung, die uns auch schon bei vielen Eiern des Parallelversuchs aufgefallen war. Hier ist allein die Kopfgegend von dieser Missbildung, welche die Pathologen als Anencephalie bezeichnen, betroffen. Die Hirnplatte bildet ein ovales Feld, das sich durch einen schmalen, wenig vorspringenden, tief schwarz pigmentierten Saum gegen die Epidermis abgrenzt. Sie lässt eine graue Verfärbung und einen lockeren Zusammenhang der Zellen erkennen. Noch besser ist dies an einer Querschnittserie zu sehen, welche durch die betreffende Larve angefertigt wurde. Die freiliegende Hirnstrecke ist schon in teilweisem Zerfall begriffen. Das Rückenmarksröhr ist dagegen überall geschlossen. Die Radiumlarve gleicht in auffälliger Weise den Befunden, welche von mir bei Entwicklung der Eier in Kochsalzlösungen erhalten und in den Fig. 14, 16, 17 (l. c. Taf. XX) abgebildet wurden.

Die 6 Tage alte Larve (Fig. 21, Taf. II) ist  $3\frac{1}{2}$  mm lang; die Kontrolle misst schon  $7\frac{1}{3}$  mm und entspricht der in Fig. 14 (Taf. III) gegebenen Abbildung des gleichen Stadiums einer anderen Versuchsreihe. Auch bei der Radiumlarve sind am Kopfende beiderseits einige ziemlich lange Kiemenfäden hervorgewachsen. Ausser ihrer Kleinheit sind auch schon bei äusserer Betrachtung mehrere pathologische Charaktere wahrzunehmen; so zeigt die Bauchhaut Exkreszenzen, das kurze Schwanzende ist über die Rückenfläche nach oben gekrümmt und besitzt einen schmalen Flossensaum, der durch viele Einschnitte in kleine Zacken abgeteilt ist. Die Bauchgegend ist infolge von Wassersucht, die im Entstehen begriffen ist, nach unten vorgewölbt. Ohne Frage würde auch diese Larve, wenn sie noch länger

gezüchtet worden wäre, sich nicht viel weiter entwickelt haben und bald abgestorben sein.

#### **Zweite Gruppe der Experimente.**

Bestrahlung der Samenfäden während 5 Minuten.

Um zu erfahren, ob schon eine sehr kurze Bestrahlung imstande ist, die Samenfäden so zu beeinflussen, dass sie den Entwicklungsgang des Eies in einer deutlich wahrnehmbaren Weise durch die Befruchtung abändern, wurde in zwei Experimenten der Samen nur 5 Minuten lang bestrahlt. Die Zeit ist gewiss eine so kurze, dass man a priori wohl kaum eine Einwirkung des befruchtenden Samenfadens auf das Ei erwarten würde. Um so mehr wurde ich überrascht, als dieselbe sich noch als eine recht erhebliche herausstellte. Es wurden zwei Parallel-experimente S<sup>12</sup> und S<sup>14</sup> am 17. März ausgeführt; im ersten Experiment wurde der Samen der prall gefüllten Samenblase, im zweiten dem zerkleinerten Hoden entnommen; im ersten Falle wurde er mit dem stärksten, im zweiten mit dem etwas schwächeren Radiumpräparat 5 Minuten lang bestrahlt.

#### **Der Versuch S<sup>12</sup>**

Bestrahlung des Samens von 9 Uhr 52 Minuten bis 9 Uhr 57 Minuten mit Radium I.

Alle zum Versuch benutzten Eier teilten sich in normaler Weise. Am 18. März begann sich mittags der Urmund bei der Mehrzahl zu bilden, war aber im Vergleich zur Kontrolle in seiner Ausbildung schon etwas zurückgeblieben. Am nächsten Tage war der Unterschied ein sehr erheblicher geworden. Denn in den Kontrolleiern war der Urmund vollständig geschlossen bis auf einen am Schwanzende gelegenen, kaum sichtbaren Längsspalt, in welchem auch keine Spur vom Dotterpfropf mehr zu sehen war. In der Rückengegend war schon eine breite Medullarplatte entstanden und gegen die Umgebung durch Wülste scharf abgegrenzt. Die mit Radiumsamen befruchteten Eier dagegen hatten sich ziemlich ungleichmässig entwickelt. Keines hat das Stadium der Kontrolle erreicht. Einige wenige zeigten einen runden, kleinen Blastoporus mit punktförmigem Dotterpfropf. Die meisten hatten noch einen übermässig weiten, runden Blastoporus, ausgefüllt von einem grossen Dotterpfropf, wie er uns in den früher beschriebenen Experimenten schon so häufig entgegen getreten



ist; andere waren noch mehr in der Entwicklung zurückgeblieben, indem die Urmundrinne nur an einer beschränkten Stelle in der Circumferenz des Dotterfeldes entstanden war.

Am 20. März waren die Gegensätze zwischen den verschiedenen Eiern des Experimentes noch grösser geworden. Die am besten entwickelten waren hinter den Kontrollobjekten, wie sie in Fig. 29, (Taf. I) abgebildet sind, nur wenig zurückgeblieben. Auf ihre Befruchtung mit radiumbestrahltem Samen deutete aber doch schon ein kleines Zeichen hin. An ihrem Schwanzende nämlich erblickte man gewöhnlich im perivitellinen Raum eine Anzahl von Dotterbröckchen, die sich bei der Gastrulation vom Dotterpfropf abgelöst haben und ausgestossen worden sind. Während bei diesen normaleren Radiumembryonen das Nervenrohr sich schon ganz geschlossen hatte, waren andere Eier in der Ausbildung noch weiter zurück. Einige hatten sich nur wenig in die Länge gestreckt. Am Rücken war die Medullarrinne noch offen, an ihrem Ende befand sich noch ein Rest des Blastoporus mit kleinem Dotterpfropf (Fig. 17, Taf. II). Wieder andere stellten ganz pathologische Produkte dar. Sie sind wohl

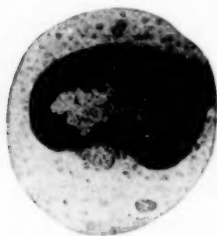


Fig. 9.

3 Tage (17. März bis 20. März) alter Radiumembryo in Hüllen mit reichlich ausgestossenen Dotterbröckchen aus dem Versuch S<sup>12</sup>. Das Ei wurde mit Samenfäden befruchtet, die 5 Minuten lang bestrahlt worden waren (S<sup>12</sup> II).

aus den Eiern, die tags zuvor den grossen Dotterpfropf darboten, hervorgegangen. Schon an den lebenden Objekten sah ich jetzt die perivitelline Flüssigkeit mehr als am Tag zuvor durch ausgestossene Dotterbröckchen und Pigmentkörnchen stark getrübt (Textfig. 9). Der Dotterpfropf war immer noch in grosser Ausdehnung vorhanden, obwohl sich die Eier weiter entwickelt und eine Form, die ich in früheren Versuchen einer Schüssel verglichen habe, angenommen hatten. Zwei aus dem konservierten Material ausgewählte Beispiele geben uns die Fig. 15 und 16 (Taf. II) wieder. In beiden ist das Kopfende leicht zu unterscheiden. In Fig. 15 ist die Hirnplatte vor dem grossen Dotterfeld angelegt; von den sie begrenzenden Hirnwülsten ist der rechte

besser entwickelt und setzt sich nach hinten in einen rechtsseitigen Medullarwulst fort, der wie bei Spina bifida den Dotterpfropf



umfasst und hinten hakenförmig umbiegend in einen dorsalwärts vorspringenden Höcker endet. Dieser kann nach dem Vergleich mit anderen *Spinae bifidae* des gleichen Stadiums nichts anderes als die Schwanzknospe sein. Im Vergleich zur rechten Seite ist die linke in ihrer Entwicklung zurückgeblieben, indem auf ihr sich nicht in entsprechender Weise ein linker Medullarwulst und eine linke Schwanzknospe gebildet hat. Infolgedessen ist wohl auch der Dotterpfropf mehr auf die linke Seite hinübergedrängt worden. Die Missbildung fällt daher nach meiner Meinung in die Kategorie der *Hemiembryones laterales*, von der er ein sehr frühes Anfangsstadium darstellt.

Der Embryo der Fig 16, der in halb seitlicher Lage photographiert wurde, ist etwas weiter entwickelt. Er ist mehr in die Länge gestreckt. Das Kopfende ist deutlicher ausgebildet, lässt eine schon dem Verschluss entgegengene Hirnrinne erkennen und ist an seiner ventralen Fläche sogar schon mit deutlich differenzierten Haftnapfen ausgestattet. Am hinteren Ende liegt der Dotterpfropf noch völlig frei und ist ebenfalls etwas auf die linke Körperhälfte herübergedrängt. Denn auch in diesem Falle findet sich nach dem Schwanzende zu als Verlängerung der Hirnanlage nur ein rechtsseitiger vorstehender Medullarwulst, während der entsprechende Teil der linken Seite verkümmert ist. Indessen kann nur das Studium einer Schnittserie einen genaueren Einblick in diese höchst eigentümliche Missbildung gewähren.

Am 21. März wurden wieder drei monströse Larven eingelegt. Sie waren im Wachstum erheblich zurückgeblieben und massen nur 2 mm, während die Kontrolltiere eine Länge von  $3\frac{3}{4}$  mm erreicht hatten und etwas weiter entwickelt waren, als die Larve in Fig. 18 (Taf. II), da sie schon eine Gruppe kleiner Kiemenhöcker an beiden Seiten des Kopfes besaßen. Eine von ihnen war infolge von Wassersucht zu einem Ballon aufgetrieben und sah ähnlich aus wie Fig. 14 aus der Serie S<sup>13</sup> IV. An der vorderen ventralen Fläche der Kugel waren die beiden Haftnapfe zu sehen; der Rücken des Embryo hob sich von der dünnen durchsichtigen Blasenwand durch seine dunklere Beschaffenheit ab und ging nach hinten in ein kurzes Schwanzende über, das von dem Ballon wie ein Steuer nach hinten und oben hervorsprang. Die beiden anderen, ebenfalls 2 mm langen Embryonen, deren

Bauch gleichfalls durch Wassersucht, aber in geringerem Grad, aufgetrieben war, hatten einen etwas eingekrümmten Rücken, ein geschlossenes Nervenrohr und ein kurzes Schwanzende. Einer von ihnen sah sehr ähnlich aus wie der in Fig. 13 (Taf. II) abgebildete Embryo aus dem Versuch S<sup>13</sup> III. Denn sein Schwanz war ebenfalls durch einen tief einschneidenden Spalt in zwei Höcker getrennt, wie bei manchen Formen der *Spina bifida*; indessen war in diesem Falle bei der Betrachtung von aussen im Rücken vor der Schwanzwurzel kein offener Rest des Blastoporus mit Dotterpfropf, wie er in Fig. 13 besteht, mehr nachzuweisen.

Vom 21. März an waren nur noch acht Embryonen, die am besten entwickelt, aber im Vergleich zu den Kontrolltieren ebenfalls verkümmert und missgebildet waren, übrig geblieben und wurden weitergezüchtet. Am 23. März, also 6 Tage nach der Befruchtung, waren einige aus der Gallerte ausgeschlüpft. Sie zeigten erhebliche Grössenunterschiede. Ihre Epidermis war an manchen Stellen warzig, der Schwanz bei einigen dorsal aufgerichtet. Die drei grössten von ihnen machten zeitweise eigentümliche, kramphaft zitternde Bewegungen mit dem ganzen Körper oder nur mit dem Schwanzende. Auch am nächsten und nächstfolgenden Tage waren sie nicht imstande, sich im Wasser schwimmend fort zu bewegen, sondern blieben meist bewegungslos am Boden des Gefässes liegen, obwohl sie noch am Leben waren, da sie bei Berührung mit der Nadel schwache Zuckungen ausführten. Die Kontrollen dagegen schwammen schon rasch im Wasser herum.

Am 26. März zeigte eine Radiumlarve Anzeichen des Zerfalls, indem an der Bauchfläche Dottermasse entleert wurde. Der Versuch wurde daher beendet 9 Tage nach Beginn desselben: die Larven, die noch lebend waren, wie sich beim Einlegen in das Reagens an schwachen Zuckungen erkennen liess, wurden zu genauerer Untersuchung konserviert. Drei von ihnen sind in den Fig. 24—26 (Taf. II) abgebildet. Sie sind an Grösse hinter dem Kontrolltier, das 9 mm lang ist und Augen und Riechgrübchen erkennen lässt (Fig. 38), erheblich zurückgeblieben. Die kleinste (Fig. 24) ist noch nicht halb so lang; denn sie misst nur  $3\frac{3}{4}$  mm, während die kräftigste und bestentwickelte Radiumlarve (Fig. 26) 6 mm Länge erreicht hat. Am Kopf fallen die weit vorstehenden Haftnäpfe, die von den Kieferwülsten umgebene Mundöffnung

und ein Büschel kümmerlich entwickelter Kiemenfäden auf. Diese liegen noch vollkommen frei zutage, während sie bei dem Kontrolltier (Fig. 38) von der Kiemendeckelfalte halb überwachsen sind.

Beachtenswert ist die Verkümmernng des Schwanzendes, besonders bei den Embryonen der Fig. 24 und 25, deren geringes Längenmaß hauptsächlich auf diesem Umstand beruht. Der Flossensaum ist schmal und dick und mit unregelmässig ausgezacktem Rand versehen. Die Untersuchung der Schnittserien ergab erhebliche Störungen in der Ausbildung einzelner Organe, auf welche ich in einem späteren, mehr zusammenfassenden Kapitel zurückkommen werde.

#### Versuch S<sup>14</sup>.

Der durch Zerkleinerung des Hodens gewonnene Samen wurde am 17. März von 11 Uhr 20 bis 25 Minuten, also genau 5 Minuten lang, mit dem schwächeren Radiumpräparat bestrahlt. Die Teilung verlief in normaler Weise. Am nächsten Tag begann sich der Urmund zu bilden. Am 3. Tag hatte der weitere Verlauf der Gastrulation in ähnlicher Weise, wie es für den Parallelversuch schon beschrieben wurde, zu einem verschiedenen Ergebnis geführt. Doch ist das Gesamtbild der Entwicklung insofern ein viel besseres, also bei einer grösseren Zahl von Eiern der Blastoporus sich schon zu einem kleinen Loch mit punktförmigem Dotterpfropf geschlossen hatte. Dementsprechend hat sich auch der weitere Verlauf bei vielen Eiern in normalerer Weise gestaltet; konnten doch einige Larven bis zum 13. Tage, an welchem der Versuch S<sup>14</sup> beendet wurde, am Leben erhalten werden. Gleichwohl lieferte auch dieses Kontrollexperiment wie das erste nur mehr oder minder stark verkümmerte Krüppel, die hinter den normalen Vergleichstieren mit ein paar Ausnahmen nicht nur an Grösse erheblich zurückblieben, sondern auch allerlei abnorme Gestaltungen und krankhafte Erscheinungen darboten. Als solche sind hervorzuheben: 1. mehr oder minder hochgradige Auftreibung des Bauches durch Wassersucht, die sich gewöhnlich von Tag zu Tag mehr ausbildet und die Ursache ist, dass sich Kopf und Rumpfgegend nicht im geringsten voneinander abgrenzen lassen; 2. Verkümmernng der Kiemen, die auf kurze Höckerchen reduziert bleiben; 3. Verkümmernng des Schwanzendes, das am dicken Rumpf als kurzes, meist nach

oben aufgerichtetes Anhängsel erscheint, nur einen schmalen, mit Zacken bedeckten Flossensaum auf späteren Stadien zeigt und auch sonst mit Höckern häufig bedeckt ist; 4. warzige Wucherungen der Haut an verschiedenen Stellen, namentlich aber in der Bauchgegend.

So waren am 23. März die 6 Tage alten Kontrolltiere 6 mm lang und waren mit kräftigen Kiemenbüscheln ausgestattet. Vier Radiumembryonen, die am meisten zurückgeblieben und



Fig. 10.

6 Tage (17. März bis 23. März) alte Radiumlarve aus dem Versuch S 14. Das Ei wurde mit Samenfäden befruchtet, die 5 Minuten lang mit Radium II bestrahlt worden waren (S 14 I).

darum konserviert worden waren, massen entweder nur  $2\frac{1}{4}$  oder  $2\frac{3}{4}$  mm. Die schon beginnende Bauchwassersucht und den nach oben abstehenden Schwanzanhang gibt die nebenstehende Textfig. 10 in charakteristischer Weise wieder. Am 24. März waren die Kontrollen zur Länge von  $7\frac{1}{4}$  mm herangewachsen und besaßen am Schwanz einen breiten und durchsichtigen Flossensaum (Fig. 13, Taf. III). Die Länge der vier konservierten Radiumlarven schwankte zwischen  $2\frac{3}{4}$  bis 4 mm, je nachdem der verkümmerte Schwanz nach oben erhoben oder mehr nach hinten gerichtet war. Über den allgemeinen Habitus unterrichten uns

die photographischen Aufnahmen von zwei Larven dieses Stadiums (Fig. 22 und 23, Taf. II). Sie zeigen uns wohlentwickelte Haftenäpfe, verkümmerte Kiemenhöckerchen, kurzen Schwanz, der bei dem einen Exemplar (Fig. 22) einen breiteren, bei dem anderen (Fig. 23) einen verkümmerten Flossensaum darbietet. Kopf und Rumpf haben zusammen die Form einer Tonne, da die Leibeshöhle durch Wassersucht stark aufgetrieben ist. Während des Lebens lagen die Radiumlarven auf dem Boden des Glasgefäßes, liessen aber zeitweise schwache Zuckungen erkennen, die bei Berührung mit der Nadel auch künstlich hervorgerufen werden konnten.

Am 26. März schwammen die 9 Tage alten normalen jungen Kaulquappen von der Form der Fig. 38 (Taf. II) hurtig im Wasser herum; rechterseits waren die Kiemenbüschel von der Kiemendeckelfalte überwachsen, während links noch die Spitzen einiger Kiemenfädchen aus dem Atemloch hervorsahen. Die Radiumlarven aber lagen noch am Boden des Gefäßes bis auf zwei Exemplare, die in Gestalt und auch in ihren Bewegungen den

Kontrolltieren ähnlich waren. Sie haben an Grösse etwas zugenommen, einige mehr, andere weniger. Von zwei konservierten Exemplaren misst das eine  $3\frac{1}{2}$ , das andere  $6\frac{1}{4}$  mm. Die kurzen Kiemenbüschel liegen noch frei zutage. Am 27. März waren zwei Larven mit langem Schwanz abgestorben; ihre Epidermis löste sich schon in Fetzen ab. Von dem Ausgangsmaterial sind jetzt nur noch acht Exemplare am Leben; es sind die am besten entwickelten, da in allen Versuchen immer das Prinzip befolgt wurde, die am meisten pathologischen Formen zur Konservierung zuerst einzulegen. Obwohl sie an Länge zugenommen hatten, waren auch diese bestentwickelten Radiumlarven in ihrer Grösse hinter den Kontrolltieren, teils mehr, teils nur wenig, zurückgeblieben. Sie lagen, obwohl sie einen leidlich langen Schwanz mit Flossensaum hatten, trotzdem auf dem Boden des Gefässes; bei Berührung versuchten sie einige Schwimmbewegungen auszuführen; diese waren aber so schwach, dass die Tiere sich nur eine kleine Strecke fortbewegten und gleich wieder zu Boden sanken. Eine einzige Radiumlarve machte eine Ausnahme, indem sie auch spontan wie eine normale Kaulquappe im Wasser herumschwamm. Zur Charakterisierung des verschiedenen physiologischen Verhaltens der beiden Zuchten kann auch folgender Versuch dienen. Eine leichte Erschütterung des Glasgefässes, in welchem die normalen Kaulquappen gezüchtet wurden, rief sofort ein lebhaftes, tumultuarisches Durcheinanderschwimmen derselben hervor; unter denselben Verhältnissen blieben die Radiumlarven unempfindlich gegen die Erschütterung am Boden liegen; bei Bewegung des Wassers wurden sie passiv mit fortgeschwemmt.

Am folgenden Tag wurden drei Radiumlarven, die nur ab und zu eine schwache Bewegung zeigten, mit Kontrolltieren eingelegt. Letztere sind  $10\frac{1}{2}$  mm lang und gleichen in ihrer Ausbildung der in der Textfig. 11 dargestellten, zwei Tage älteren und nur wenig längeren Kaulquappe. Die Radiumlarven sind  $6\frac{1}{2}$ —7 mm lang. Von ihnen sind zwei Exemplare in den Fig. 1 und 2 (Taf. III) abgebildet. In Fig. 1 fällt wieder die tonnenförmige Auftreibung des Rumpfes auf, von welchem sich der Schwanz mit seinem schmalen Flossensaum scharf absetzt. Die andere Larve hat weniger Wassersucht und ist auch sonst normaler und etwas weiter entwickelt, da über die Kiemenbüschel schon die Kiemen-



deckelfalte herüberzuwachsen beginnt und am Kopf die Augenanlagen als helle Flecke und vor ihnen die Riechgrübchen wahrzunehmen sind. Im Unterschied zur Fig. 1 ist hier der Schwanz kräftiger und länger entwickelt und von einem breiten Flossensaum eingefasst, so dass er als direkte Verlängerung des Rumpfes



Fig. 11.

13 Tage (17. März bis 30. März) alte normale Kontrolllarve S14 V aus Versuch S14.

erscheint. Infolge einer Einknickung, die sich schon während des Lebens ausgebildet hatte, ist er wellenförmig gebogen. Auch diese Larve führte während des Lebens nur selten eine spontane Bewegung aus und erwies sich auch gegen Berührung wenig empfindlich.

Am 29. März war von den fünf noch überlebenden eine Larve mit gekrümmtem Schwanz wieder abgestorben. Am 30. März war eine zweite im Zerfall begriffen. Es wurden daher die drei letzten Exemplare, 13 Tage nach Beginn des Versuchs, eingelegt. Von ihnen führte eines während des Lebens normale

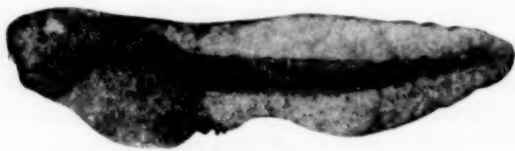


Fig. 12.

13 Tage (17. März bis 30. März) alte Radiumlarve S14 V aus Versuch S14. Das Ei wurde mit Samenfäden befruchtet, die 5 Minuten mit Radium I bestrahlt worden waren.

Bewegungen aus, die beiden anderen machten kreisförmige Zwangsbewegungen. Auch in ihrer Gestalt glichen sie sehr den Kontrolltieren, die im Durchschnitt 11 mm lang sind. Zum Vergleich ist ein normales Tier und eine Radiumlarve im Alter von 13 Tagen in den Textfig. 11 und 12 nebeneinander abgebildet.



Die Radiumlarve ist nur 2 mm kürzer. Ihr Auge stellt noch einen unregelmässig begrenzten, hellen Fleck dar, während beim Kontrolltier die Hornhaut und Linse gut ausgeprägt sind. Auf ihre Herkunft von einem mit Radiumsamen befruchteten Ei deuten, abgesehen von dem geringen Grössenunterschied, auch noch der abnorme tiefe Ausschnitt im Flossensaum hinter dem After und einige Exkreszenzen in dieser Gegend hin.

### Dritte Gruppe der Experimente.

Zwölf Stunden dauernde Bestrahlung der Samen-  
fäden oder längere Bestrahlung derselben zwischen  
zwei Radiumkapseln.

#### Versuch S<sup>15</sup>

##### Zwölfstündige Bestrahlung.

Durch Zerkleinerung des Hodens gewonnener Samen wurde vom 17. März abends 5<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Uhr bis 18. März 9<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Uhr früh mit dem stärksten Radium bestrahlt. Zur Kontrolle wurde eine zweite Portion desselben Samens im hohl geschliffenen Objektträger ohne Bestrahlung aufbewahrt und wie die erste in der feuchten Kammer vor Verdunstung geschützt. Wider Erwarten gelang es in dieser langen Zeit die Samenfäden nicht nur beweglich, sondern auch vollständig befruchtungsfähig zu erhalten. Unter einer grösseren Zahl von Eiern blieben im ersten Fall sieben, im zweiten Fall sogar nur drei Stück unbefruchtet. Überall erfolgte die Teilung in durchaus normaler Weise um 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Uhr. Von vornherein war die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die Verdünnung des Samenbreies mit 0,3% Kochsalzlösung und die zwölfstündige Aufbewahrung eines Tropfens davon in der feuchten Kammer die Samenfäden doch etwas schädigt und dass die Schädigung, auch wenn die Befruchtung noch gelingt, sich später in einer pathologischen Entwicklung der von ihnen befruchteten Eier nachträglich geltend macht. Nichts derartiges liess sich jedoch bemerken. Die vierzig Kontrolleier, die mit zwölf Stunden aufbewahrt Samen befruchtet wurden, entwickelten sich vollkommen normal und wurden 2 Wochen lang fortgezüchtet. Unter vierzig lebhaft herumschwimmenden Kaulquappen war in dieser Zeit keine einzige abgestorben. Wenn daher die Eier, die mit dem Samen nach zwölfstündiger Bestrahlung befruchtet wurden,

Abweichungen von der Norm zeigten, so kann hierin nur eine Radiumwirkung gesehen werden.

Von vornherein war nun wohl zu erwarten, dass die Eier, die mit 12 Stunden lang bestrahlten Samenfäden befruchtet wurden, die stärksten Störungen in ihrer Entwicklung darbieten müssten; hat doch schon eine Bestrahlung des Samens von 5, 15 oder 30 Minuten vollkommen genügt, um die Entwicklung der mit ihm befruchteten Eier, wie uns die früher mitgeteilten Experimente gelehrt haben, sehr abzuändern und zu hemmen. Meine Überraschung war daher Anfangs sehr gross, als genau das Gegenteil des Erwarteten eintrat. Die Entwicklung nahm einen viel normaleren Verlauf als in allen bisher beschriebenen Fällen. Dies war schon von Beginn der Gastrulation an zu beobachten. Die Embryonen fielen auch im weiteren Verlauf viel normaler als früher aus, obschon sie eine deutliche Radiumwirkung in vielen Einzelheiten erkennen liessen. Sie boten keine Neigung zum Zerfall dar, der sonst schon vom Gastrulastadium an hervortrat; sie konnten daher auch bis zum 14. Tage nach Beginn des Versuchs, soweit sie nicht früher für die Untersuchung eingelegt worden waren, am Leben erhalten werden und würden wohl noch einige Zeit länger gelebt haben, wenn nicht der Versuch wegen Antritts einer Frühjahrsreise abgebrochen worden wäre. Das so auffällige Resultat konnte auch auf keinen Fehler im Experimentieren zurückgeführt werden; denn zwei andere Versuche fielen in gleicher Weise aus. Somit war eine durch lange Bestrahlung des Samens erzielte Wirkung festgestellt, für welche sich uns eine befriedigende Erklärung später darbieten wird.

Nach diesen Vorbemerkungen wende ich mich zu einer Darstellung der objektiven Befunde.

Zu dem Versuch S<sup>15</sup> waren von zwei Weibchen Eier benutzt worden, welche sich in ihrer Grösse ziemlich beträchtlich voneinander unterschieden. Natürlich trat dieser Unterschied auch an den aus ihnen gezüchteten Embryonen und Larven, namentlich in jüngeren Stadien, zutage, was sich z. B. an den aus kleinen Eiern entstandenen Larven der Fig. 27, 29—31 (Taf. II) sofort erkennen lässt. Die am folgenden Tag nach der Befruchtung beginnende Urmundbildung nahm einen gleichen Verlauf wie beim Kontrolllei und blieb im Vergleich zu ihm nur wenig zurück. Am 20. März hatte sich der Urmund bis auf ein kleines Loch geschlossen, aus

dem ein punktförmiger Dotterpfropf hervorsah. Die Hirnplatte war angelegt, aber noch von wenig vortretenden Wülsten abgegrenzt. Der perivitelline Raum war bei allen Objekten klar, nur bei einigen Embryonen fanden sich an ihrem hinteren Ende wenige ausgestossene, kaum wahrnehmbare Dotterkörnchen. Trotzdem ist die Entwicklung hinter derjenigen der Kontrolleier etwas zurückgeblieben, da bei diesen der Dotterpfropf ganz geschwunden und eine breite Medullarrinne mit stärker hervortretenden Wülsten zu sehen ist; doch kann sie bis zu diesem Stadium als fast normal bezeichnet werden. Welch ein Kontrast zu den Eiern der Experimente S<sup>12</sup>, S<sup>7</sup> und S<sup>10</sup>, S<sup>5</sup> und S<sup>13</sup>, S<sup>6</sup> und S<sup>8</sup>, in denen der Samen 5, 15, 30 und 60 Minuten bestrahlt worden war, mit ihrer total gestörten Gastrulation, ihrem Riesendotterpfropf (Fig. 6 und 7, 15 und 16, Taf. I), mit ihrer, durch massenhaft ausgestossene Dotterbestandteile getrübten, perivitellinen Flüssigkeit (Textfig. 9 auf Seite 54)!

Auch am 3. Tage hatten sich die meisten Embryonen relativ normal weiterentwickelt, nur waren sie hinter den Kontrollen noch etwas mehr als tags zuvor zurückgeblieben. Vier Eier, die von der Norm am meisten abwichen, wurden ausgesucht und konserviert. Von ihnen sind zwei gestreckt (Fig. 12, Taf. II) ohne abgesetztes Kopfbende, mit tiefer aber offener Nervenrinne und kleinem Dotterpfropf am hinteren Ende. Ein dritter Embryo hat eine etwas aufgetriebene Bauchfläche und einen grösseren freiliegenden Rest des Ruskonischen Pfropfes, dagegen ist das Nervenrohr im vorderen Bereich vollkommen geschlossen. Der vierte Embryo (Fig. 11, Taf. II) zeigt das Kopfbende besser entwickelt und abgesetzt, mit einem Hirnrohr, das fast ganz geschlossen ist; er ist aber insofern abnorm, als er eine schön entwickelte Spina bifida darbietet. Denn am Rücken der Lenden-gegend besteht noch eine ziemlich grosse, runde, von dem weissen Dotterpfropf ausgefüllte Urmundöffnung; sie wird von den nach hinten sich fortsetzenden, dicken Medullarwülsten umfasst, die sich in zwei, nach hinten vom Dotterpfropf gelegene und durch eine Rinne getrennte Anschwellungen verlieren, in denen wir die erste Andeutung der beiden Schwanzknospen vor uns haben.

Am 22. März, dem 4. Tage, machten sich die Wirkungen der Befruchtung mit Samenfäden, die 12 Stunden lang bestrahlt worden waren, deutlicher bemerkbar, ohne dass indessen die

Embryonen ein so monströses Aussehen, wie in den früher berichteten Experimenten dargeboten hätten. Sie waren nur etwa 1 mm kürzer als die Kontrolltiere, die 4 mm massen, und von denen ein aus einem kleinen Ei entstandenes Exemplar in Fig. 28, Taf. II, zum Vergleich abgebildet ist. Die Radiumlarven dagegen waren plumper, besonders in manchen Fällen, in denen die Herzgegend durch Wassersucht, wie in Fig. 27 (Taf. II) und in Textfig. 13,



Fig. 13.

4 Tage alte Radiumlarve S<sup>15</sup> III. Das Ei wurde mit Samenfäden befruchtet, die 12 Stunden lang mit Radium I bestrahlt worden waren.

beutelartig vorgetrieben war. Die Kiemenhöcker fehlten noch am vorspringenden Kopfwulst mit seinen Haftnäpfen. Der Schwanz war kurz. Bemerkenswert war ferner in dieser Versuchsreihe, dass bei fast allen Larven, die von den kleinen Eiern abstammten, ein kleinerer oder grösserer Bezirk in der Herz- und Bauchgegend mit zahlreichen Zöttchen und Warzen bedeckt war (Fig. 27, Taf. II).

Jeder weitere Tag liess die Grössendifferenzen immer stärker hervortreten, wie die in den Fig. 29 und 30 (Taf. II) abgebildeten, 5 Tage alten Radiumlarven im Vergleich zu dem Kontrolltier (Fig. 31) lehren. Die Differenz macht etwa 2 mm aus und wird hauptsächlich durch die mangelhafte Entwicklung des Schwanzes hervorgerufen. Auch bei ihnen zeigt die Bauchhaut das mit Zöttchen oder Warzen bedeckte Feld. Während das Kontrolltier (Fig. 31) zwei abstehende Kiemenbüschel besitzt, sind in den Fig. 29 und 30 nur kleine Kiemenhöcker wahrzunehmen.

In ähnlicher Weise verlief die Entwicklung weiter, ohne dass eine Larve abstarb oder wegen ihrer schlechten Beschaffenheit wie in anderen Versuchen hätte eingelegt werden müssen. Mit Übersprung dreier Tage gehen wir daher gleich zur Untersuchung von 8 Tage alten Larven über, wie solche in den Fig. 32 und 33 (Taf. II) mit einem dazu gehörigen Kontrolltier (Fig. 37) abgebildet sind. Während dieses  $8\frac{3}{4}$  mm lang ist, schwanken die einzelnen Radiumlarven in ihrer Länge zwischen  $4\frac{1}{4}$  bis 5 mm, sind aber im ganzen gut entwickelt und in der Ausbildung ihrer Organe nur wenig zurückgeblieben: ihr Schwanzende ist von einem Flossensaum umgeben, der schmäler und dicker und daher weniger durchscheinend als beim Kontrolltier

ist. Ihr Kopf zeigt die Anlagen der Augen als zwei undeutlich konturierte, weissliche Flecke, die Riechgrübchen und zwei Kiemenbüschel, deren Fäden allerdings nicht so lang als beim normalen Tier sind und auch noch nicht wie bei diesem von einer Kiemendeckelfalte überwachsen zu werden beginnen. Bemerkenswert ist auch hier wieder ein von zottigen Wucherungen bedecktes Feld in der Bauchgegend (Fig. 32 und 33, Taf. II). Bei drei von sechs eingelegten Radiumlarven ist das Schwanzende verkümmert, in Fig. 32 wie abgefressen und mit einigen zottigen Wucherungen bedeckt. Bei einigen aus den grösseren Eiern entstandenen Larven ist die Bauchgegend durch Wassersucht stärker aufgetrieben, so dass sie ein ähnliches Aussehen wie die in Fig. 15 (Taf. III) dargestellte, gleichalterige Radiumlarve aus Versuch S<sup>19</sup> darbieten.

Am 27. März wurden wieder zehn Stück von den am meisten veränderten Larven eingelegt, die nur schwache und zuckende Bewegungen ausführten und am Boden des Gefässes lagen, während die 9—9¼ mm langen Kontrolltiere (Fig. 38, Taf. II) bei Erschütterung des Gefässes sofort an der Oberfläche des Wassers lebhaft durcheinander schwammen. Von den zehn Radiumlarven zeigte eine beginnenden Zerfall am Schwanzende, die andere in der Herzgegend; alle waren aber, wie ihre schwachen Bewegungen lehrten, noch am Leben. Im allgemeinen boten sie noch das Aussehen wie an dem vorausgegangenen Tag dar, zottige Wucherungen in der Bauchgegend, zuweilen auch in der Umgebung des Afters. Der Rand des Flossensaums war ab und zu zackig. Bei einigen hatte die Bauchwassersucht zugenommen, wie Fig. 36 (Taf. II) und besonders Fig. 35 deutlich erkennen lassen. Noch stärker war sie bei drei anderen Tieren, bei denen der Bauch ballonartig aufgetrieben war. Am mangelhaftesten ist die Radiumlarve in Fig. 5 (Taf. III) entwickelt. Sie ist die kleinste unter allen, da sie nur 3 mm in der Länge misst. Ihr Schwanz ist kurz, ohne Flossensaum und wegen seiner höckerigen Oberfläche bemerkenswert. Der Bauch ist durch Wassersucht aufgetrieben.

Nach Konservierung der zehn Exemplare, die 9 Tage alt geworden waren, blieben noch 19 Radiumlarven am Leben. Fast alle litten an verschieden stark entwickelter Bauchwassersucht. Mit Ausnahme einiger, die beweglicher waren, lagen sie wie



betäubt am Boden des Gefäßes; zuweilen bemerkte man eine zuckende Bewegung des Schwanzes, die aber nicht kräftig genug war, um den Körper fortzubewegen. Starke Erschütterung des Gefäßes war als Reiz nicht kräftig genug, um bei den Radiumlarven, mit Ausnahme weniger Exemplare, Kontraktionen des Schwanzes auszulösen.

Am 28. März wurden wieder drei Stück eingelegt, von denen eines, das am meisten in der Entwicklung zurückgeblieben war, in Fig. 4 (Taf. III) dargestellt ist. Obwohl die Larve jetzt ein Alter von 10 Tagen hat, ist sie doch nicht länger als einige um 2 Tage jüngere Larven und misst nur  $4\frac{3}{4}$  mm, ist also  $5\frac{1}{2}$  mm kürzer als das Kontrolltier (Fig. 19, Taf. III). Bei beiden sind die Kiemenbüschel jetzt nicht mehr zu sehen, da sie von der Hautfalte überwachsen sind.

Am 29. und 30. März wurden wieder je vier Exemplare konserviert. Die Wassersucht hatte bei ihnen durchgängig in hohem Grade zugenommen. Der Bauch war ballonartig aufgetrieben, seine Wand vollkommen durchscheinend, so dass man den in ihm liegenden Darm mit seinen Windungen gut erkennen konnte. Dabei hatte die Differenzierung der Organe weitere Fortschritte gemacht. Von dem Aussehen der am 30. März eingelegten, mithin 12 Tage alten Larven geben die Fig. 20 und 21 (Taf. III) eine gute Vorstellung. Die Radiumlarve (Fig. 21) ist 7 mm, die normale (Fig. 20) 12 mm lang. Die Differenz beruht in der Hauptsache auf der verschiedenen Schwanzlänge, die dort  $3\frac{1}{2}$ , hier  $7\frac{1}{2}$  mm beträgt. Infolge der ballonartigen Auftreibung hat der dorsoventrale Durchmesser des Rumpfes, der bei den Kontrollen 2 mm misst, fast um  $\frac{3}{4}$ —1 mm zugenommen. Sonst sehen die Radiumlarven in bezug auf die Ausbildung ihrer Organe ziemlich normal — wenn auch in der Entwicklung etwas zurückgeblieben — aus. Das Auge ist als heller kreisrunder Fleck schärfer ausgeprägt. In ihm ist die Linse durch ihre weissliche Färbung gut zu erkennen. Die Kiemendeckelfalte ist über die Kiemenbüschel herübergewachsen, besitzt aber noch einen langen freien Rand, während derselbe beim Kontrolltier (Fig. 20) nicht mehr zu sehen ist. Dieses besitzt auch schon in der Umgebung der Mundöffnung deutlich differenzierte Hornzähnen, ferner die Anlage der Extremitäten als kleine höckerförmige Knospen, während sie bei den Radiumlarven (Fig. 21) fehlen,



wie auch die Hornzähnechen noch in ihrer ersten Ausbildung begriffen sind. Der Schwanz ist von breitem Flossensaum umgeben.

Da am 30. März eine Larve spontan abgestorben war und drei andere, obwohl sie noch lebten, Pilzentwicklung auf ihrem Schwanzende zeigten und daher entfernt werden mussten, betrug jetzt der Rest der lebenden Larven noch vier. Sie wurden auch am 31. März im Alter von 13 Tagen eingelegt. Von ihnen blieben zwei während des Lebens am Boden des Gefäßes liegen und gaben nur ab und zu durch Zuckungen schwache Lebenszeichen von sich; sie glichen mit ihrem prall aufgetriebenen Bauch und dem kurzen, mit breitem Flossensaum eingefasstem Schwanz der in Fig. 21 (Taf. III) abgebildeten, um 1 Tag jüngeren Larve. Von ihnen ist ein Exemplar nebst dem dazu gehörigen

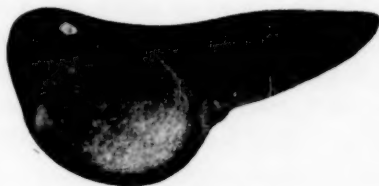


Fig. 14 a.



Fig. 14 b.

13 Tage alte Larven von *Rana fusca* aus Versuch S<sup>15</sup>. a) Radiumlarve S<sup>15</sup>X.  
b) Dazu gehörige normale Kontrollarve S<sup>15</sup>X Kontr.

Kontrolltier als Textfig. 14 a und b wiedergegeben. Die Radiumlarve (Fig. 14 a) ist 6½ mm lang, wovon auf den ballonartig aufgetriebenen Rumpf 3½ mm entfallen, während seine Breite 2½ mm beträgt. Das Kontrolltier (Fig. 14 b) misst 12 mm in der Länge bei einer Rumpflänge von 4 mm.

Die beiden anderen Larven führten während des Lebens ziemlich kräftige, normale Bewegungen aus und schwammen ziemlich lebhaft, fast wie gesunde Kaulquappen, trotz der zwölfstündigen Bestrahlung der Samenfäden, die zur Befruchtung der Eier gedient hatten, im Wasser herum. Da sie von allen bisher besprochenen Versuchen das beste Resultat ergeben haben und in dieser Beziehung als Unica dastehen, sind sie in den Fig. 6 und 17 (Taf. III) nach photographischen Aufnahmen naturgetreu dargestellt. Auch sie weichen, wenn auch in geringerem Grade, in einzelnen Zügen von der Norm ab. Beide sind etwas wassersüchtig, besonders das in Fig. 17 abgebildete, kräftigere und in der Rückenansicht aufgenommene Exemplar, das etwa 9 mm misst und daher immer noch 3 mm hinter den gleichalterigen Kontrollarven zurückbleibt. Noch kleiner ist das zweite Exemplar der Fig. 6, dessen Bauch durch Wassersucht weniger aufgetrieben ist. Denn es misst nur 8 mm. Beide sind auch noch in der Entwicklung der einzelnen Organe etwas zurückgeblieben, wie sie z. B. keine höckerförmigen Anlagen der hinteren Extremitäten erkennen lassen, die schon bei dem um 1 Tag jüngeren Kontrolltier (Taf. III, Fig. 20 und Textfig. 14b) deutlich wahrzunehmen sind.

#### Versuch S<sup>19</sup>.

Das unerwartete und auf den ersten Blick auffällige Ergebnis von Versuch S<sup>15</sup> fand bald eine vollkommene Bestätigung durch einen zweiten Versuch S<sup>19</sup>, der am 21. März ausgeführt wurde. Ein aus der Vesicula seminalis entnommener Samentropfen wurde von 10 Uhr 45 Minuten bis 5 Uhr 25 Minuten, also 6 Stunden 40 Minuten, zugleich von oben und unten bestrahlt, indem er auf einem Glimmerplättchen in die Mitte zwischen die einander zugekehrten Radiumkapseln II und III gebracht wurde. Die in grösserer Anzahl befruchteten Eier teilten sich insgesamt vollständig normal. Die Bildung des Urmundes vollzog sich in nahezu normaler Weise. Denn am 23. März mittags war ein runder Blastoporus mit mittelgrossem Dotterpfropf entstanden, vor dem sich schon die Hirnplatte zu markieren begann. Am 24. März waren alle Radiumeier von gesundem Aussehen mit klarer, perivitelliner Flüssigkeit, aber gleichwohl in der Entwicklung hinter den Kontrollen etwas zurückgeblieben. Diese waren  $2\frac{3}{4}$  mm, jene nur knapp 2 mm lang. Diese zeigten, wie Fig. 29

(Taf. I), eine eingebogene Rückenfläche, ein in ganzer Länge geschlossenes Nervenrohr, den Kopf durch seitliche Furchen vom Rumpf gut abgesetzt und mit Haftnäpfen versehen, sowie einen noch kurzen Schwanzhöcker; jene hatten noch eine längsovale Form, eine tiefe und dem Verschlusse nahe Nervenrinne, ein noch wenig markiertes Kopfende ohne Haftnäpfe. Auch war am hinteren Ende der Blastoporus noch nicht vollkommen geschlossen, so dass der Dotterpfropf noch sichtbar war. Ein einzelner Fall, der sich durch besondere Grösse des Dotterpfropfes auszeichnete, ist in Fig. 12 (Taf. III) abgebildet. Auch ist hier noch bemerkenswert, dass etwas ausgestossene Dottersubstanz als Platte dem Rücken des Embryo kurz vor dem offenen Urmund aufliegt.

Noch 3 Tage später waren die Kontrolltiere (Fig. 14, Taf. III)  $7\frac{1}{4}$  mm lang und mit grossen Kiemenbüscheln und einem breiten Flossensaum versehen. Unter den Radiumlarven waren auch vier langgestreckt und sahen fast normal aus, die anderen zeigten stärkere Wirkungen der Befruchtung durch Radiumsamen, insofern sie kleiner,  $4\frac{1}{2}$ – $4\frac{3}{4}$  mm gross und mehr oder minder wie Fig. 11 (Taf. III) abgeändert waren; auch zeigten sie zuweilen Exkreszenzen an der Bauchhaut, oder Zacken am Flossensaum (Fig. 11). Bei einigen begann sich schon etwas Wassersucht bemerkbar zu machen.

Am 29. März waren die Larven, von denen noch 18 Stück lebten, 8 Tage alt. Die Kontrolltiere hatten eine Länge von  $9\frac{1}{4}$  mm erreicht (Fig. 16, Taf. III) und besaßen lange Kiemenbüschel, an deren Basis bereits die Kiemendeckelfalte vorzuwachsen begann. Das Auge war als runder Fleck mit Linse, vor ihm das Riechgrübchen leicht wahrzunehmen. Die viel kleineren Radiumlarven variierten nicht unerheblich in ihrer Grösse. Unter vier konservierten Exemplaren maß das längste  $5\frac{3}{4}$  mm (Fig. 22, Taf. III), das kleinste 4 mm (Fig. 15, Taf. III). Wie aus den Abbildungen hervorgeht, sind sie schon etwas stärker wassersüchtig. Bei der längeren Larve (Fig. 22) ist der Bauch, von dem sich das Kopfende fast gar nicht abgrenzt, tonnenförmig und von dem Schwanz scharf abgesetzt. Bei der kürzeren ist der sehr kurze Schwanz von breitem Flossensaum umhüllt und entspringt breit von dem stark aufgetriebenem Bauch. Die Kiemen sind kurze Büschel, von einer Hautfalte vor ihnen ist noch keine Spur zu sehen. Die Nasengrübchen sind deutlich, aber die Augen nur als verwaschene helle Flecke ohne Linse angedeutet.

Da vier Larven eingelegt wurden, waren jetzt noch 14 am Leben. Von ihnen waren vier, wie schon früher bemerkt wurde, von fast normaler Grösse; sie schwammen auch wie gesunde Tiere im Wasser herum, während die übrigen elf auf dem Boden des Gefässes liegen blieben und nur ab und zu mit dem sehr kurzen Schwanz zuckende Bewegungen ausführten.

Am 31. März, dem zehnten Tage nach der Befruchtung, war eine Larve abgestorben, der Rest wurde jetzt konserviert und der Versuch beendet. Die Kontrolltiere waren  $12\frac{1}{2}$  mm lang, ihre Kiemen durch Überwachsung zugedeckt. Von den am Boden des Gefässes liegenden, fast bewegungslosen Radiumlarven, sind zwei Exemplare in den Fig. 7 und 8 (Taf. III) abgebildet. Die linke von ihnen (Fig. 7) ist in ihrer Gestalt, wenn wir von der geringeren Grösse absehen, fast normal. Ihre Länge beträgt 4 mm weniger als bei der Kontrolle, also nur  $8\frac{1}{2}$  mm. Sie zeigt nur wenig Wassersucht; der wohl entwickelte Schwanz setzt den Rumpf in gerader Verlängerung nach hinten fort und ist von einem breiten Flossensaum umgeben. Während des Lebens war Blutbewegung in den spärlichen Gefässen zu beobachten, die sich in der Nähe der Schwanzachse entwickelt haben. Die meisten Radiumlarven waren indessen viel wassersüchtiger geworden. Wie die Larve (Fig. 8) lehrt, die vom Rücken aufgenommen wurde, ist der Leib durch Wassersucht ballonartig aufgetrieben, so dass die prall gespannte Bauchhaut ganz durchsichtig geworden ist und die Eingeweide durchschimmern lässt. Der Schwanz, der gewöhnlich etwas umgeschlagen ist, erreicht nicht die Länge wie bei der zuerst beschriebenen Radiumlarve und erscheint nur als ein kurzes Anhängsel an dem zur Kugel aufgetriebenen Rumpf. In der Organentwicklung gleichen die Larven den Kontrolltieren: die Augen sind als helle Flecke (Fig. 7 und 8) zu sehen, die Kiemen sind ebenfalls vollkommen von der Kiemendeckelfalte überwachsen.

Was endlich noch die vier Radiumlarven dieses Versuches betrifft, welche, wie schon früher erwähnt wurde, gleich normalen Tieren im Wasser herumschwammen, so sind die längste und die kleinste von ihnen in den Photographien (Fig. 9 und 10, Taf. III) bei achtfacher Vergrösserung wiedergegeben. Die längste Larve (Fig. 10) ist bei 12 mm Länge fast so gross wie das Kontrolltier ( $12\frac{1}{2}$  mm) und von ihm in keiner Beziehung zu unterscheiden. Der

Ruderschwanz, der sonst infolge der Befruchtung des Eies mit Radiumsamen immer mehr oder weniger verkürzt ist, erscheint mit seinem breiten, durchsichtigen Saume von normaler Beschaffenheit. Die kleinere Larve (Fig. 9), obwohl sie auch herumschwamm, besitzt nur eine Länge von  $7\frac{1}{2}$  mm. Ihre grössere Kürze wird hauptsächlich durch bedeutend schwächere Entwicklung des Ruderschwanzes, der übrigens auch hier einen breiten gallertartigen Flossensaum besitzt, hervorgerufen. Die dritte und vierte frei herumschwimmende Radiumlarve glichen am meisten dem in Fig. 10 abgebildeten Exemplar und blieben hinter ihm nur um 1 mm an Länge zurück.

#### Versuch S<sup>17</sup>.

Am 21. März wurde ein Tropfen Flüssigkeit aus der prall gefüllten Samenblase gleichzeitig zwischen zwei Radiumkapseln (R. II und III), in derselben Weise wie im Versuch S<sup>19</sup>, während 50 Minuten bestrahlt. Alle zum Versuch verwandten, mit diesem Samen befruchteten Eier teilten sich in normaler Weise. Am Nachmittag des 22. März standen einige Eier noch auf dem Blastulastadium, während die meisten den Beginn der Urmundrinne zeigten, die in normaler Weise am Rand des Dotterfeldes als kleines Segment einer Kreislinie erschien. 24 Stunden später war die Urmundrinne zum ringförmigen Blastoporus umgewandelt; derselbe war viel grösser als normal. Meist ragte aus ihm der Dotterpfropf als breiter Hügel hervor. In den Kontrollen dagegen war der Dotterpfropf überhaupt nicht mehr oder nur als kleiner Punkt zu sehen; auch liess sich bei ihnen die Hirnplatte bereits gut abgrenzen. Bemerkenswert ist auf diesem Stadium der Unterschied zu dem Versuch S<sup>19</sup>, in welchem der Samen 6 Stunden 40 Minuten bestrahlt worden war. Denn obwohl hier die Eier etwa 7 Stunden später (um 5 Uhr 30 Minuten nachmittags, dort um  $10\frac{3}{4}$  morgens desselben Tages) befruchtet worden waren, so waren sie doch schon weiter entwickelt und besaßen einen viel kleineren runden Blastoporus von normaler Beschaffenheit mit einem Dotterpfropf von mittlerer Grösse.

Auch im weiteren Verlauf gestaltete sich die Entwicklung in S<sup>17</sup> mehr pathologisch als in S<sup>19</sup>. Am dritten Tage (24. März), an welchem die Kontrolleier das Aussehen wie in Fig. 29. Taf. I darboten, waren die Eier erst wenig gestreckt und liessen alle,



obwohl das Nervenrohr sich schon in den meisten Fällen geschlossen hatte, am hinteren Ende noch einen offenen Blastoporus mit kleinerem oder grösserem Dotterpfropf erkennen. Von den in der Entwicklung am meisten rückständigen Eiern wurden sieben Stück in Pikrin-Sublimat konserviert. Bei genauerer Untersuchung boten vier ein ähnliches Aussehen dar, wie der in Fig. 12 auf Taf. III abgebildete, ebenfalls 3 Tage alte Embryo aus Versuch S 19.

Die Medullarrinne war noch nicht ganz geschlossen und endete hinten vor einem weiten Blastoporus mit grossem Dotterpfropf. Auch ausgestossene Dottersubstanz fand sich auf dem Rücken in Brocken aufgelagert. Die drei anderen Embryonen waren noch stärker monströs gebildet. Sie waren *Spinae bifidae*, da der grosse freiliegende Dotterpfropf ähnlich wie in den Fig. 32—34, 21—24, 38—40 auf Taf. I die Rückengegend einnahm. Zwei von ihnen glichen den Fig. 18, 33, 34, 38 (Taf. I) anderer Versuche. Denn sie liessen ein Kopfende mit Andeutung einer Hirnrinne unterscheiden. Das dritte dagegen sah ähnlich aus wie Fig. 22—24, 39 und 40 (Taf. I). Bei allen Embryonen lagen auf der Oberfläche ausgetretene Dotterbröckchen zerstreut.

Einen Tag später (25. März) begannen die Kontrolltiere, die sich etwa auf dem Stadium der Fig. 18 (Taf. II) befanden, schon Bewegungen in den Eihüllen einige Zeit vor ihrem Auschlüpfen auszuführen. Sie waren nach der Fixation  $3\frac{1}{2}$  mm lang, in Wirklichkeit noch etwas länger, da sie immer in *Opisthotonus* fixiert werden. Die Radiumembryonen waren erheblich kürzer, da ihre Länge zwischen 2 und  $2\frac{1}{2}$  mm schwankte. Der Kopf begann sich erst abzusetzen, der Schwanz war noch ein kurzer Höcker. Urmund und Nervenrohr waren geschlossen. In einigen Fällen war auch der perivitelline Raum durch ausgetretene Dotterkörnchen getrübt. Vier Eier, deren Entwicklung am meisten gestört und deren perivitelliner Raum am meisten getrübt war, wurden in Pikrin-Sublimat konserviert. Zwei von ihnen zeigten unter dem kurzen Schwanzhöcker auch jetzt noch einen offenen Blastoporus mit grossem, freiliegendem Dotterpfropf, in dessen Umgebung ausgestossene Dotterbrocken lagen. Die beiden anderen Eier von  $2\frac{1}{2}$  mm Länge sahen relativ normal, nur in der Entwicklung weit zurückgeblieben aus, wie Eier am Anfang des dritten Tages.



Am 26. März (dem fünften Tage nach der Befruchtung) lagen die meisten Radiumlarven ausserhalb der Dotterhaut am Boden des Gefässes, fast bewegungslos. Selten krümmte sich das noch wenig entwickelte Schwanzende gegen den Kopfhöcker. Ihre Länge betrug  $2\frac{1}{2}$ —3 mm (Textfig. 15a), bei den Kontrolltieren dagegen 6 mm (Textfig. 15b). Bei den Radiumlarven (a) waren die Kiemen kaum als Höcker angedeutet, bei den Kontrollen (b) dagegen waren schon Kiemenbüschel hervorgesprosst; bei jenen hatten sich in der Epidermis, namentlich in der Bauch- und Schwanzgegend, einige warzige Wucherungen gebildet. Drei noch in der Dotterhaut eingeschlossene Embryonen, bei denen auch der perivitelline Raum durch Dotterkörnchen etwas getrübt war, wurden in Pikrinessig-Sublimat eingelegt und zur Untersuchung in Schnittserien zerlegt (Textfig. 15a).

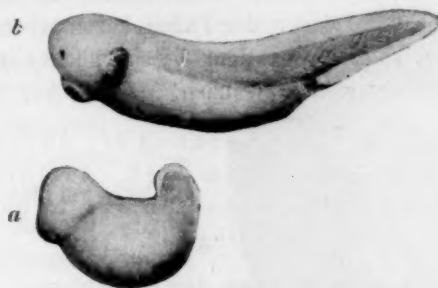


Fig. 15a und b.

5 Tage alte Radiumlarve a und zugehörige Kontrolle b. (S<sup>17</sup> V) aus Versuch S<sup>17</sup>. Das Ei von a wurde mit Samenfäden befruchtet, die 50 Minuten lang zwischen zwei Radiumkapseln bestrahlt worden waren.

Es lebten jetzt noch die relativ am besten entwickelten, monströsen Larven, deren Zahl sich auf zehn belief. Am 28. März war ihre Längenzunahme noch immer gering. Die ganze Länge schwankte zwischen  $3\frac{1}{2}$ — $4\frac{1}{2}$  mm. Der kurze Schwanz besass einen Flossensaum, dessen Rand mit vielen Zäckchen bedeckt war. Am Kopf waren einige Kiemenfäden von geringer Länge zu erblicken. Die Nasengrübchen waren gut sichtbar, dagegen die Augenanlagen noch nicht zu unterscheiden. Bei den meisten Larven war die Bauchgegend durch beginnende Wassersucht etwas aufgetrieben. Drei Stück wurden in Pikrinessig-Sublimat konserviert; sie führten im Moment des Einlegens einige

zuckende Bewegungen aus, während sie vorher bewegungslos im Gefäss lagen.

Von den jetzt noch lebenden sieben Larven war am 30. März, dem neunten Tage nach Beginn des Versuchs, eine Larve abgestorben und zerfallen. Es wurde daher der Versuch beendet und der Rest der Tiere in Pikrinessig-Sublimat aufgehoben.

Während bei den Kontrolltieren, die sich auf dem in Fig. 38 (Taf. II) abgebildeten Vergleichsstadium aus der Versuchsreihe S 15 befanden, die Länge  $11\frac{1}{4}$  mm betrug, schwankte sie bei den Radiumlarven zwischen  $5-5\frac{1}{2}$  mm. Die meisten von ihnen glichen dem in Fig. 3 (Taf. III) abgebildeten Exemplar. Bei diesem besteht eine ziemlich hochgradige Wassersucht. Um den kurzen Schwanz hat sich ein schmaler Flossensaum entwickelt, dessen Rand, wie so häufig, fein gezackt ist. Die kurzen Kiemenbüschel beginnen von einer Hautfalte überwachsen zu werden, unter welcher nur noch die Enden der Fäden hervorsehen. Die Augenanlage markiert sich hinter dem Riechgrübchen als ein heller Fleck mit verschwommenen Grenzen.

c) Mikroskopische Untersuchung der durch bestrahlte Samenfäden befruchteten Eier. Abnormitäten in einzelnen Entwicklungsstadien und in der Struktur der Organe.

### 1. Abnormitäten der Keimblase.

Wie schon äusserlich, ergaben sich auch bei der mikroskopischen Untersuchung vielfache Übereinstimmungen zwischen der A-Serie und der B-Serie, oder zwischen den Eiern, die nach der Befruchtung bestrahlt wurden, und den Eiern, die selbst die Radiumwirkung nicht erfahren haben, aber mit bestrahlten Samenfäden befruchtet worden sind. Eine solche Übereinstimmung bietet sich schon auf dem Keimblasenstadium dar. Wie früher beschrieben wurde, finden sich bei der A-Serie auf dem Boden der Keimblasenhöhle zahlreiche isolierte, kugelige Zellen, die aus dem epithelialen Verbande der Zellen, welche die animale und vegetative Blasenwand bilden, ausgestossen worden sind (Textfig. 1 auf S. 17). Sie werden auch in der B-Serie angetroffen, aber hier wohl nur in den Versuchen, in denen die Bestrahlung der Samenfäden die grösste Wirkung auf sie durch die befruchteten Eier ausübte, wie es sich in der stärkeren Schädigung ihrer

Entwicklung zu erkennen gibt. Das sind die Versuche S 7 und S 10, S 5 und S 13, S 6 und S 8, in welchen die Samenfäden 15 oder 30 oder 60 Minuten mit Radium I bestrahlt wurden. Da aber hier in der Regel die Entwicklung noch nicht auf dem Keimblasenstadium zum Stillstand kommt, wie bei der Bestrahlung zweigeteilter Eier, so wurde es von mir unterlassen, Keimblasen in Schnitte zu zerlegen. Unter diesen Umständen mag es gestattet sein, auf das Verhalten der Blastula einen Rückschluss zu machen aus Befunden, welche stark geschädigte Eier noch auf dem Gastrulastadium am zweiten und dritten Tage darbieten. Bei solchen Objekten, bei denen der ringförmige, ausserordentlich weite, abnorme Urmundrand einen Riesendotterpfropf umfasst (Taf. I, Fig. 14 und 20), ist gewöhnlich noch ein Rest der Keimblasenhöhle vorhanden. In diesem sind dann bald mehr, bald weniger kugelige Zellen zerstreut, wie sie sich bei normaler Entwicklung nie finden (Textfigur 16, 19, Taf. IV, Fig. 7).

Die vereinzelt Zellen sind sehr verschieden gross, teils hell, wie die Dotterzellen, aus deren Verband sie sich wohl abgelöst haben, teils wenig oder stärker bis tiefschwarz pigmentiert, woraus man auf ihre Abstammung von animalen Zellen der Keimblasendecke schliessen muss. In ihnen handelt es sich offenbar um Elemente, die infolge der Radiumbestrahlung des befruchtenden Samenfadens

eine Schädigung erfahren und sich infolgedessen zu einer Kugel zusammengezogen haben. Ähnliches kann man ja auch bei Rhizopoden beobachten, wenn sie von einem genügend starken Reiz getroffen werden. Wenn so einzelne Zellen der Blastula ihren Zusammenhang mit den übrigen weniger geschädigten Zellen verloren haben, ist es leicht verständlich, dass sie allmählich bei den fortwährenden Materialverlagerungen während der Entwicklung

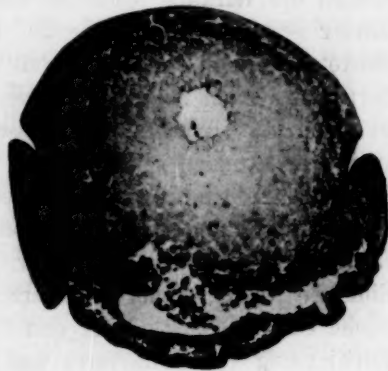


Fig. 16.

Durchschnitt durch das in Fig. 20 (Taf. I) abgebildete, 2 Tage alte Ei (S¹³I) aus dem Versuch S¹³. Ei befruchtet mit Samenfäden, die 30 Minuten mit Radium I bestrahlt wurden. Gastrulastadium.

aus dem Verband ganz ausgestossen werden und sich im inneren Hohlraum als unbrauchbar gewordene Elemente ansammeln. In ähnlicher Weise bilden sich bei Störungen in der Echinodermenentwicklung bekanntlich aus den normalen Keimblasen die pathologischen Stereoblastulae.

## 2. Störungen im Gastrulationsprozess.

Interessant ist es, an Schnittserien den abnormen Verlauf des Gastrulationsprozesses zu verfolgen. Denn schon daran lässt sich in unseren Versuchen am frühzeitigsten erkennen, wie stark die Schädigung des Eies durch die Befruchtung mit einem bestrahlten Samenfaden ausgefallen ist. Die Gastrulation kann gewissermassen als Gradmesser für die Intensität der Wirkung benutzt werden, welche bestrahlte Samenfäden durch die Befruchtung auf die Entwicklung des Eies ausüben. Bei geringen Graden der Wirkung spielt sie sich in normaler, aber mehr oder minder verlangsamter Weise ab. Es bildet sich ein ringförmiger Blastoporus, der sich bald soweit schliesst, dass der Dotterpfropf nur noch als ein helles Pünktchen am hinteren Ende des Embryo zu sehen ist. Indessen wird dieses an sich normale Stadium erst 12 bis 24 Stunden später als bei den gleich alten Kontrolleiern erreicht. Es sind das Differenzen, wie sie in ähnlicher Weise beobachtet werden, wenn sich von zwei gleichzeitig befruchteten Eiportionen die eine langsamer, die andere rascher unter dem Einflusse verschiedener Temperaturen des Wassers entwickelt. (Siehe O. Hertwig. Über den Einfluss der Temperatur auf die Entwicklung von *Rana fusca* und *R. esc.*) Dieses Verhältnis war die Regel in den Versuchen S 15 und S 19 bei zwölf- und sechsstündiger Bestrahlung der Samenfäden.

Bei höheren Graden der Schädigung des Eies, die durch Befruchtung mit bestrahlten Samenfäden hervorgerufen wird, gesellt sich zur Verlangsamung der Gastrulation eine abnorme Gestaltung derselben hinzu; dieselbe kann wieder sehr verschieden ausfallen und ist in ihren Folgeerscheinungen für den ganzen weiteren Entwicklungsprozess von der grössten Bedeutung.

Zum besseren Verständnisse empfiehlt es sich, ein paar Worte über die Eigentümlichkeiten der typischen Gastrulation des Froscheies voranzuschicken. Drei Prozesse sind bei derselben

auseinander zu halten. Erstens bildet sich durch Einwachsen von Zellmaterial eine Gastrularinne an dem Übergang der Decke in den Boden der Keimblase, in einem kreisförmigen Bezirk, welchen Götte als Randzone und Brachet als virtuellen Blastoporus bezeichnet hat. Die Rinne macht sich zuerst an einer kleinen Stelle bemerkbar und vergrössert sich langsam von Stunde zu Stunde an ihren beiden Enden, nimmt die Form einer Sichel, später eines Hufeisens an und schliesst sich zuletzt durch Zusammentreffen der beiden Enden, von denen aus die Rinnenbildung immer weiter um sich greift, zum ringförmigen Blastoporus. Damit verbindet sich von Anfang an ein zweiter Prozess; es wächst nämlich die durch die Rinne entstandene dorsale Urmundlippe über das helle Dotterfeld von vorn nach hinten herüber und nimmt dadurch immer grössere Abschnitte desselben in die Urdarmhöhle mit auf, die sich entsprechend vergrössert. Der dritte Vorgang endlich, der sich hiermit noch kombiniert, wird als der exzentrische Urmundschluss bezeichnet. Bei der Überwachung des Dotterfeldes nähern sich die zu beiden Seiten der Medianebene gelegenen Hälften der dorsalen oder vorderen Urmundlippe treffen sich mit ihren Rändern in der Medianebene und verschmelzen von vorn nach hinten. In dieser Weise wird es verständlich, dass der zuerst weite ringförmige Blastoporus sich zuletzt zu einem kaum sichtbaren Loch und noch später zu einem feinen Längsspalt verkleinert und dass dieser Rest an das Schwanzende des Embryo zu liegen kommt. Durch die Überwachung und den Urmundschluss wird das Dotterfeld schliesslich ganz in den Urdarm aufgenommen. Sein von dem Blastoporus umfasster Bezirk ist der Ruskonische Dotterpfropf, dessen Grösse sich entsprechend den Fortschritten des Urmundschlusses verkleinert. Die über dem Dotterfeld durch Verwachsung der Urmundlippen entstandene Decke des Urdarms entspricht der Rückengegend des Embryo, in welcher sich Chorda und die Medullarrinne mit Ausnahme des vorderen Hirnfeldes anlegen. Der vordere Abschnitt der Hirnplatte bildet sich aus einem kleinen Bezirk unmittelbar vor der sich eben anlegenden, vorderen Urmundrinne.

Wenn wir von den hier auseinandergesetzten Gesichtspunkten aus die Gastrulation bei den stärker geschädigten Eiern der B-Serie zu erklären versuchen, so beruht ihre abnorme Gestaltung im wesentlichen darauf, dass die Einstülpungsrinne, mit welcher



die Gastrulation beginnt, sich zwar in verlangsamter Weise bildet, dass aber dann die Überwachsung des Dotterfeldes durch die zuerst sich anlegende vordere oder dorsale Urmundlippe und damit überhaupt der exzentrische Urmundschluss entweder vollständig oder teilweise in verschiedener Abstufung unterbleibt. Infolgedessen kommt auch die Rückenfläche der Embryo, in welcher sich die Achsenorgane in normaler Weise anlegen können, ganz oder teilweise nicht zustande.

Beginnen wir mit der Betrachtung der extremen Fälle. Wenn in diesen die Urmundrinne sich in sehr verlangsamter Weise vom Orte ihrer ersten Anlage allmählich der ganzen Randzone entlang vergrössert hat, während die Überwachsung des Dotterfeldes infolge irgend einer Hemmung ausgeblieben ist, so muss ein Riesenblastoporus entstehen, wie er bei normaler Gastrulation nie beobachtet wird; zugleich wird auch das ganze Dotterfeld, nachdem es von der Urmundrinne ringsum abgegrenzt worden ist, zu einem Riesendotterpfropf, weil es in ganzer Ausdehnung unbedeckt bleibt (Taf. I, Fig. 1—7, 8—10, 14—16, 19, 20, 36).

Teils Quer-, teils Längsschnitte durch mehrere derartige Eier sind in der Fig. 1 (Taf. IV) und in den Textfig. 16—20 wiedergegeben und machen uns mit kleinen Variationen des Vorganges bekannt. Fig. 1 (Taf. IV) ist ein Querschnitt durch das auf Taf. I in Fig. 7 dargestellte, zwei Tage alte Ei aus der Versuchsreihe S<sup>12</sup>. Sie zeigt, wie sich um den Äquator des Eies eine ringförmige Urmundlippe gebildet hat, die rechts durch eine etwas tiefere Rinne als links von der Dottermasse abgegrenzt ist. Diese ragt daher als ein breiter Hügel mit gewölbter Oberfläche aus dem Urdarm hervor. Die Keimblasenhöhle, welche bei den Radiumeiern sich wohl von Anfang an nur wenig entwickelt, ist schon bis auf einen engen spaltförmigen Raum unter dem äusseren Keimblatt geschwunden. Dagegen ist sie auf dem Durchschnitt durch das gleichfalls zwei Tage alte Ei, dessen Totalansicht in den Fig. 19 und 20 (Taf. I) wiedergegeben ist, in etwas grösserer Ausdehnung vorhanden (Textfig. 16 auf S. 75). Ausgestossene Zellen sind in ihr in grösserer Anzahl zerstreut. Ihre meist reichliche, schwarze Pigmentierung weist auf ihre Herkunft von der Decke der Keimblase hin. Ausserdem findet sich noch eine kleine Höhle in der Mitte des Hügels der Dottermasse. Da sie sich in



gleicher Lage noch bei mehreren anderen Radiumeiern von ähnlicher Beschaffenheit vorfand, halte ich es für wahrscheinlich, dass sie ein abgetrennter Teil der ursprünglich einheitlichen Keimblasenhöhle ist, der bei den die Gastrulation begleitenden Verschiebungen des Zellmaterials in diese aussergewöhnliche Lage zwischen die vegetativen Zellen gebracht ist. Zugunsten einer derartigen Deutung lässt sich auch noch der Umstand vorführen, dass in ihr (Textfig. 16) vereinzelte pigmentierte Zellen, ähnlich den in der Keimblasenhöhle beschriebenen, aufgefunden werden.

Medianschnitte sind lehrreich, um zu zeigen, dass zwischen dem zuerst und dem zuletzt entwickelten Abschnitt des weiten Urmundringes ein bemerkenswerter Unterschied besteht. In der Textfig. 17, einem Medianschnitt durch ein zwei Tage altes, in Fig. 8 (Taf. I) abgebildetes Ei des Versuchs S<sup>7</sup>, dringt im Bereiche der vorderen Urmundlippe der Urdarm als enger Spalt schon in grössere Tiefe hinein und stellt die Anlage der späteren Kopfdarmhöhle dar, der entgegengesetzte Rand

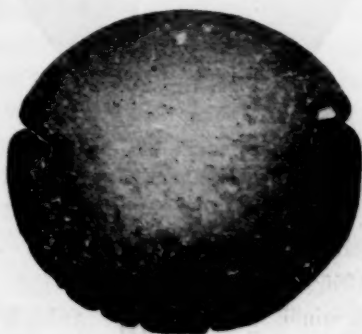


Fig. 17.

Durchschnitt durch das in Fig. 8 (Taf. I) abgebildete, 2 Tage alte Ei (S<sup>7</sup> II a) aus Versuch S<sup>7</sup>. Gastrulastadium.

des Blastoporus oder die hintere Urmundlippe ist dagegen nur durch eine Rinne von sehr geringer Tiefe gegen die Dottermasse abgegrenzt. Zuweilen ist an gleich alten Eiern diese Abgrenzung noch weniger als in der Textfig. 17, eventuell überhaupt noch gar nicht vorhanden, so dass der Dotterpfropf an seiner hinteren Fläche in die pigmentierte Hälfte der Gastrula allmählich übergeht, in gleicher Weise wie auf dem Stadium der Keimblase ihre Decke und ihr Boden durch die Randzone zusammenhängen. Unter den Totalansichten erläutern dies die Fig. 10 und 30 (Taf. I). Einen Medianschnitt durch Fig. 10 bietet die Textfig. 18 dar. Im Vergleich zu dem vorher beschriebenen Ei ist die Gastrulation noch weiter zurückgeblieben. An der vorderen Urmundlippe dringt die Urdarmspalte nur bis in geringe Tiefe vor. An der entgegengesetzten Seite ist es zu einer Rinnebildung überhaupt noch nicht gekommen,

sondern es ist die Gegend, wo die hintere Lippe sich bilden muss, nur durch die stärkere Pigmentierung der hier gelegenen, kleinen

animalen Zellen angedeutet. Eine Keimblasenhöhle ist, wie auch in der vorher beschriebenen Textfigur nicht mehr vorhanden.

In extremen Fällen wird die Rinnenbildung zwischen vegetativer und animaler Hälfte der Keimblase eine so anormale, dass man Bedenken tragen kann, den Namen Gastrulation für sie überhaupt noch in Anwendung zu bringen. Einen solchen Fall gibt Textfig. 19 wieder, ein Durchschnitt durch ein in Fig. 14 (Taf. I) abgebildetes Ei der Versuchsserie S<sup>7</sup>, das bereits ein



Fig. 18.

Durchschnitt durch das in Fig. 10 (Taf. I) abgebildete, 2 Tage alte Ei (S<sup>7</sup> II b) aus Versuch S<sup>7</sup>. Gastrulastadium.

Alter von 3 Tagen erreicht hat. es einen abweichenden Anblick ausgeprägte Ringfurche die Form einer Sanduhr angenommen hat und in eine animale und vegetative Hälfte abgeteilt ist. Wie man aus dem Durchschnitt wohl schliessen muss, ist die Rinnenbildung nicht an der typischen Stelle, sondern etwas oberhalb der Randzone, mehr in der Gegend des Äquators erfolgt. Eine entsprechende Verschiebung in geringerem Grade könnte übrigens auch die Urmundrinne in den vorher beschriebenen Fällen abnormer Gastrulation erfahren und mit eine Ursache für die Entstehung des Riesendotterpfropfes sein. In der Textfig. 19 ist der aus dem Urmund hervorragende Hügel der Dotterzellen ein aussergewöhnlich grosser und hoher. In der animalen



Fig. 19.

Durchschnitt durch das in Fig. 14 (Taf. I) abgebildete, 3 Tage alte Ei (S<sup>7</sup> III b) aus Versuch S<sup>7</sup>.

Halbte ist auch am dritten Tag der Entwicklung noch ein Rest der Keimblasenhöhle vorhanden; er enthält besonders zahlreiche, isolierte, kugelige und meistens pigmentierte, ausgestossene Zellen. Die linke Urmundlippe hat ein Aussehen angenommen, als ob sich ihre ectodermale Oberfläche zu einer Medullarrinne umgebildet hätte. Der Umstand, dass das Ei schon 3 Tage alt ist, würde für diese Deutung sprechen, ebenso wie die Befunde, die wir beim Studium der weiteren Entwicklung der Eier mit dem Riesendotterpfropf gleich kennen lernen werden.

Es führen nämlich die bisher betrachteten extremen Fälle anormaler Urmundbildung wohl stets zu Monstrositäten, die als Spina bifida bekannt sind und von mir auch in grosser Zahl bei den Radiumversuchen beobachtet worden sind. Sie stellen daher gleichsam das Vorstadium für dieselben dar und sind deshalb für mich um so mehr von besonderem Interesse, als ich in meiner älteren Abhandlung über Urmund und Spina sie zu beobachten keine Gelegenheit hatte; denn ich hatte ihre Konservierung damals verabsäumt. Im übrigen sind die extremen Fälle durch Übergangsstadien mit der normalen Gastrulation verbunden. Die Übergänge bestehen darin, dass eine teilweise Überwachsung des Dotterfeldes durch die vordere Urmundlippe stattfindet und damit sich auch ein Teil des Rückens anlegt. Dadurch wird der Dotterpfropf kleiner und was noch wichtiger ist, aus seiner rein dorsalen Lage mehr an das zukünftige hintere Ende des Embryo verschoben. Solche Übergangsbildungen illustrieren die Fig. 13, 25, 26, 28, 31, 12 auf Taf. I und die Fig. 8 und 9 auf Taf. II und Fig. 12 auf Taf. III. Während nun vorn im Bereich des in normaler Weise gebildeten Rückenfeldes die Medullarrinne entsteht und sich später zum Rohr schliesst, kann sich hinten der Blastoporus oft noch längere Zeit in abnormer Ausdehnung, ausgefüllt von einem grossen Dotterpfropf, erhalten und dadurch die normale Ausbildung des hinteren Körperendes verzögern oder sogar teilweise verhindern. Höhere Grade dieser Missbildung sind es, die Roux als *Hemiembryo anterior* bezeichnet hat. Auch sie finden in dem gestörten Verlauf der Gastrulation ihre causale Erklärung und können entstehen, ohne dass dem Ei auch nur der geringste Teil seines Bildungsmateriales durch irgend einen Eingriff genommen worden ist, wie es die Radiumexperimente auf das klarste lehren.

### 3. Die Spina bifida, eine Folge gestörter Gastrulation.

Wie schon hervorgehoben wurde, ist eine häufige Folgeerscheinung gestörter Gastrulation die Entstehung der Spina bifida, zu deren Besprechung und mikroskopischer Untersuchung wir uns jetzt wenden wollen. Sie wurde an 3 und 4 Tage alten Eiern besonders in den Radiumexperimenten, in denen vorher die abnorme Urmundbildung in grosser Zahl aufgetreten war, häufig beobachtet. Sie gehört daher ebenfalls zu den Merkmalen, an denen sich der stärker schädigende Einfluss der bestrahlten Samenfäden auf das Ei erkennen lässt. Bei makroskopischer Betrachtung haben die 3 Tage alten Spinae bifidae ein schlüsselförmiges Aussehen (Fig. 21—24, 38—40, 32—34, Taf. I, Fig. 15 und 16, Taf. II). Wenn sie noch 1 oder 2 Tage am Leben geblieben sind, haben sie sich mehr in die Länge gestreckt, haben Kopf- und Schwanzende besser entwickelt, tragen aber auch jetzt immer noch das Merkmal der Spina bifida an sich in einem Loch in der Rückengegend, durch welches ein Dotterpfropf hervorsieht und welches nichts anderes als der Rest des offen gebliebenen Blastoporus ist. Das Loch findet sich in verschiedener Grösse vor der Schwanzwurzel und entspricht mithin in seiner Lage etwa der Lendengegend. Solche Formen sind bei makroskopischer Untersuchung in den Fig. 1, 4, 5, 6, 11, 13 auf Taf. II dargestellt. Einige



Fig. 20.

Medianschnitt durch das in Fig. 33 (Taf. I) abgebildete, 3 Tage alte Ei (S\* IIb) aus Versuch S\*.

unter ihnen zeigen die Spina bifida, was nicht selten der Fall ist, mit einer Spaltung des Schwanzes kombiniert, wie in den Fig. 4, 6 und 13. Sie gleichen im allgemeinen den Abbildungen, die ich in meiner älteren Monographie von einer grossen Zahl von Spinae bifidae der Froscheier, die durch einen anderen Eingriff gewonnen worden waren, gegeben habe.

Am frühesten und besten bildet sich die Hirnplatte als eine einheitliche Anlage aus. Sie entsteht in dem vor der vorderen Urmundlippe gelegenen Feld des äusseren Keimblattes, in

der Gegend, in der allein die Urdarmeinstülpung bei der abnormen Gastrulation eine etwas grössere Ausdehnung annimmt. Von Medullarwülsten eingefasst ist sie in den Fig. 33 und 34 auf Taf. I auf das deutlichste zu sehen, ebenso auch der Eingang in die Kopfdarmhöhle in Fig. 34. Besonders lehrreich sind mediane Längsschnitte, wie ein solcher von Fig. 33 in der Textfigur 20 wiedergegeben ist. In ihr wird die vordere Wand des Urdarms von der Hirnplatte, die vorn durch den queren Hirnwulst abgegrenzt ist, von der Chorda, einem Strang von Zellen und von dem Darmdrüsenblatt zusammengesetzt. Die drei Schichten verschmelzen untereinander in der Urmundlippe, hinter welcher sich durch einen engen Spalt getrennt der Riesendotterpfropf als Hügel ausbreitet. An dem hinteren Umfang desselben markiert sich die hintere Urmundlippe nur als eine stärker pigmentierte Stelle kleiner Zellen, von der aus sich das mittlere Keimblatt als eine Lage kleiner Zellen zwischen Ektoderm und Dottermasse hineingeschoben hat. Zu einer schärferen Abgrenzung durch eine Gastrularinne ist es hier noch nicht gekommen.

Eine Ergänzung zum Medianschnitt liefert eine Querschnittserie durch das sehr ähnlich aussehende, in Fig. 34 (Taf. I) abgebildete Ei. Die Medullarwülste, welche die Hirnplatte begrenzen, setzen sich nach rückwärts in die Urmundlippen fort. Indem diese den Dotterpfropf im Bogen umfassen, werden sie substanzärmer, haben aber trotzdem bereits die beginnende Differenzierung in Chorda und Nervenplatte begonnen. So entsteht das höchst eigentümliche Querschnittsbild der Fig. 7 (Taf. IV) welches etwa aus der Mitte der Schnittserie herausgegriffen ist. An dem Übergang der vegetativen in die animale Eihälfte oder im Bereich der Randzone ist eine wenig ausgeprägte Urmundrinne wahrzunehmen; von ihr aus schiebt sich auf der linken Seite das mittlere Keimblatt als eine schmale Platte zwischen das pigmentierte Ektoderm und das Dotterektoderm dazwischen, rechterseits bildet es eine mehr kubische Masse kleiner Zellen. Ausserdem aber findet sich zwischen Rinne und mittlerem Keimblatt ein kleiner, runder Strang von Zellen (ch), welcher nichts anderes ist, als die aus dem Umschlagsrand der Urmundlippe entstandene Chorda, die rechts grösser als links ist. Infolge der Zellenarmut der Urmundlippen ist nur rechts nach aussen von der Chorda das Rudiment einer halben Medullarplatte (mp) zu erkennen, welche



nach oben durch ein Zwischenstück (v) in den Dotterhügel übergeht. Auf der linken Seite ist sie ganz verkümmert, was uns in vielen anderen Fällen noch in auffälligerer Weise begegnen wird. Was aber diesen Fall noch besonders interessant macht, ist der Umstand, dass trotz dreitägiger Entwicklung noch die Keimblasenhöhle in grosser Ausdehnung vorhanden ist und dass infolgedessen jede Einstülpung der Dottermasse ausgeblieben ist. Sie ragt daher auch als eine mächtige Halbkugel, der halben Eioberfläche entsprechend, über den in teilweiser Differenzierung begriffenen Urmundrand hervor. Der dreitägige Embryo befindet sich also, wie wir wohl sagen können, infolge einer Entwicklungshemmung teilweise noch auf dem Keimblasenstadium, teilweise aber ist er darüber hinaus entwickelt, insofern sich aus der Randzone oder dem virtuellen Blastoporus, wie Brachet diese Gegend nach ihrer prospektiven Bedeutung genannt hat, eine Urmundlippe, mittleres Keimblatt, Chorda und halbe Medullarplatte (diese wenigstens auf der rechten Seite) differenziert haben,

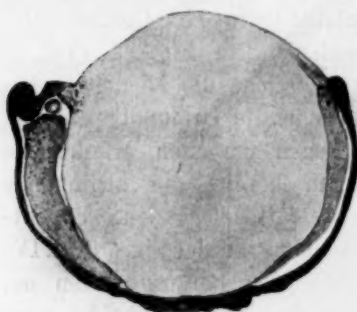


Fig. 21.

Querschnitt durch das in Fig. 21 (Taf. I) abgebildete, 3 Tage alte Ei mit Spina bifida (S<sup>13</sup> II 2 d) aus Versuch S<sup>13</sup>.

oder in anderen Worten: der vorliegende Embryo ist eine Keimblase, deren virtueller Blastoporus trotz hochgradig gestörter und gehemmter Gastrulation, trotz ausgebliebener Einstülpung und Überwachsung der Dottermasse, mittleres Keimblatt, Chorda und Medullarplatte, wenn auch in teilweise verkümmelter Form, entwickelt hat. In der Tat eine in der Literatur einzig dastehende Form der Hemmungsmissbildungen. Auch ist an der Fig. 7 (Taf. IV) zu beachten, wie die Keimblasenhöhle wieder

mit sehr zahlreichen ausgestossenen, grösseren und kleineren, kugelligen Zellen teils vegetativer, teils animaler Abkunft erfüllt ist.

Ähnliche, aber etwas weniger anormale Befunde bieten uns die Querschnittsbilder durch Spinae bifidae, von welchen uns die Fig. 21 und 11 (Taf. I) die Totalansichten geben. Bei beiden ist die Dottermasse unter vollständiger oder teilweiser Ver-



drängung der Keimblasenhöhle der ursprünglichen Decke derselben angelagert, wenn auch die Überwachsung durch die Urmundlippen unterblieben ist. Infolgedessen nimmt die Mitte des Rückens noch ein grosser Dotterpfropf ein, in dessen Umgebung sich die Urmundlippen in beiden Fällen auf der linken und rechten Körperhälfte ungleich weiter entwickelt haben. Sowohl in der Textfig. 21, als in den Fig. 5 und 6 (Taf. IV) ist rechterseits der Urmundrand (ul) sehr zellenarm und verkümmert. In der Textfigur setzt er sich mit einer kleinen Rinne gegen den Dotterpfropf ab, in den Fig. 5 und 6 fehlt auch diese, nur das Aufhören der Pigmentzellen zeigt hier die Grenze des Urmundrandes (ul) an. Ausserdem beginnt sich das mittlere Keimblatt von der Stelle, die als rudimentärer Urmundrand gedeutet wurde, als dünne, aber gut abgegrenzte Schicht zwischen Ektoderm und die Masse der vegetativen Zellen hineinzuschieben. Auf der linken Seite der Textfigur ist der dickere und zellenreichere Urmundrand in gleicher Weise, wie es mehrere Querschnitte (Taf. XVII, Fig. 2, 3, 10, 22) meiner älteren Arbeit zeigen, in eine gut ausgeprägte, zur Rinne eingekrümmte, halbe Medullarplatte umgewandelt, die lateralwärts zu einem Medullarwulst erhoben ist und sich medianwärts durch ein kurzes Verbindungsstück an den Dotterpfropf ansetzt. Zwischen Medullarplatte und dem Mesoderm, das linkerseits ebenfalls viel besser als rechts entwickelt ist, liegt die Chorda als ein runder, gut abgegrenzter Zellenstrang.

Die beiden Querschnitte (Fig. 5 und 6, Taf. IV) durch den Embryo der Fig. 11 (Taf. I) sind näher seinem Kopfe hindurchgelegt. Daher sehen wir hier in dem am weitesten nach vorn durchgeführten Schnitt (Fig. 5) links die Urmundlippe durch eine tiefer einschneidende Urdarmhöhle vom Dotterpfropf getrennt. In dem etwas weiter zurückgelegenen Schnitt der Serie (Fig. 6) ist der Urdarm eine schmale, weniger tief einschneidende Spalte geworden, die mehr nach rückwärts noch weiter an Tiefe verliert, so dass ein Bild ähnlich dem der Textfig. 21 zustande kommt. Wegen des Vorhandenseins einer Einstülpungshöhle ist der Charakter der Urmundlippe deutlicher als in den vorher beschriebenen Fällen (Fig. 7, Taf. IV und Textfig. 21) ausgeprägt. Die am Rand der Lippe entstandene, halbe, zur Rinne eingekrümmte Medullarplatte (mp), das Mesoderm und die zwischen beiden gelegene Chorda (ch) sind ausserordentlich deutlich zu unterscheiden. Die

Medullarplatte biegt hierauf am Rande der Urmundlippe in das innere Keimblatt um, welches die laterale Wand des Urdarms bildet. In Fig. 6 ist ausserdem noch ein kleiner Hohlraum (bl) mit einzelnen isolierten vegetativen Zellen in der Dottermasse zu sehen. Er scheint mir nichts anderes zu sein, als ein Rest der Keimblasenhöhle, die zwischen die Dotterzellen hineingedrängt ist.

Eine eigenartige Sonderstellung nehmen Befunde von abnormer Embryobildung ein, wie sie uns die Totalansichten von Eiern in den Fig. 35 (Taf. I) und 15 und 16 (Taf. II) liefern. Charakteristisch für dieselben ist die absolut asymmetrische Entwicklung der beiden Körperhälften im Verlauf der Gastrulation und zwar zu einer Zeit, wo dieselbe noch nicht zu ihrem Abschluss gekommen ist; liegt doch der Dotterpfropf noch in grosser Ausdehnung frei zutage. Die Asymmetrie ist dadurch hervorgerufen worden, dass die Dottermasse mit Beginn der Gastrulation entweder auf die rechte (Fig. 35, Taf. I) oder linke Seite des Embryo (Fig. 15 und 16, Taf. II) fast ganz herübergedrängt worden ist; sie muss wohl als eine direkte Folge der ungleichen Entwicklung der linken und der rechten Urmundlippe, die wir auch schon auf den vorausgehenden Seiten in mehreren Fällen kennen gelernt haben, angesehen werden.

So ist in dem Embryo der Fig. 35, welcher derselben Versuchsserie S 8 wie die Spina bifida der Fig. 33 und 34 angehört und ebenso wie diese 3 Tage alt ist, das Kopfende und die linke Körperhälfte bis zur Medianebene relativ normal gebildet. Die Medullarrinne hat sich eben zum Rohr geschlossen (Fig. 11 und 12, Taf. IV). Dagegen ist die rechte Körperhälfte hinter dem Kopfende eine Defektbildung. Denn der grosse Dotterpfropf, der sonst das Schwanzende einnimmt (Fig. 13, 25, 26, 31, 12 [Taf. I], 8 [Taf. II], 12 [Taf. III]), ist ganz auf die rechte Körperhälfte verlagert und ragt wie eine Geschwulst an ihrer Oberfläche hervor. In ursächlichem Zusammenhang hiermit hat sich auch keine der linken entsprechende Rumpfhälfte ausgebildet, sondern nur ein unvollständiges Stück einer solchen. Die rechte Urmundlippe hat wohl in diesem Fall von Anfang an eine geringere Entwicklungspotenz als die linke besessen, ein Umstand, der als ein begünstigendes Moment für die Verlagerung des Dotters nach rechts betrachtet werden kann. Sie ist daher nicht gleichmässig in ihrer ganzen Ausdehnung wie bei normalem Verlauf über den Dotter herüber-

gewachsen, was ja auch durch seine Verlagerung entschieden erschwert wird; anstatt dessen ist in der Verlängerung des Kopfhöckers nur ein Stück des embryobildenden Urmundrandes der rechten Seite als schmaler, dreiseitiger Lappen über den Dotter nach hinten hervorgewachsen und ist mit der Urmundlippe der linken Seite in der Medianebene verschmolzen (Taf. I, Fig. 35).

Die für die Amphibien so ganz atypische Bildungsweise erinnert in mancher Beziehung an die normale Entwicklung der durch ihren Dotterreichtum ausgezeichneten Selachiereier, nämlich an die Caudallappen derselben, die am hinteren Ende der Embryonalanlage aus dem embryobildenden Urmundrand, hier allerdings streng symmetrisch, hervowachsen und durch ihre Verschmelzung die Verlängerung der Rückengegend nach hinten bewirken. Dementsprechend fallen auch die Querschnittsbilder (Fig. 11 und 12, Taf. IV) durch den Embryo der Fig. 35 (Taf. I) aus. Wie sie lehren, ist das Nervenrohr ganz geschlossen, unter ihm die Chorda (ch) scharf abgegrenzt, zur Seite von beiden das Mesoderm gut entwickelt. An dem durch das Ende des Rückens hindurchgelegten Querschnitt bildet der Rand des oben erwähnten Lappens (Fig. 11, ul) die Begrenzung vom spaltförmigen Eingang in die enge Darmhöhle. Er gleicht in seinen Eigenschaften der Urmundlippe (ul), indem am Übergang des äusseren in das innere Keimblatt mit beiden das Mesoderm wie an der Mesodermbildungsrinne der Selachier verschmolzen ist. (Vergleiche hierzu Hertwig, Lehrb. d. Entwicklungsgesch., 9. Aufl., Fig. 272 und 273). Einige Schnitte weiter nach vorn liefern den in Fig. 12 dargestellten Befund. Hier ist der Rand (uw) des Lappens, der weiter hinten die frei auslaufende Urmundlippe bildet, mit dem Dotterpfropf verbunden und nur durch eine Rinne abgegrenzt; er entspricht also dem Verhältnis, wie es auf einem früheren Stadium der Gastrulation in Fig. 1, Taf. IV abgebildet ist. In derselben Weise geht ja auch bei den Selachieren der frei über dem Dotter gelegene, laterale Rand des Caudallappens unmittelbar in den ihm gleich beschaffenen Rand der Keimscheibe über, der mit dem Nahrungsdotter verwachsen und nur durch die Mesodermbildungsrinne von ihm getrennt ist (l. c. Fig. 273). Auch das mittlere Keimblatt steht bei Fig. 12 im Bereiche der Urmundrinne mit den beiden primären Blättern wie weiter hinten am freien Rand in Verbindung. Der riesige Dotterpfropf, der mit gewölbter Fläche ganz seitwärts liegt, wird

ventral bis zu der mit uw bezeichneten Stelle nur von einer dünnen Lage dunkel pigmentierten Ektoderms begrenzt. Der Rand, wo er aufhört, kann als virtueller Blastoporus nach Brachet bezeichnet werden. Die Umwandlung zum wirklichen Urmundrand ist hier noch mehr verkümmert als an den mit ul bezeichneten Stellen der früher beschriebenen *Spinae bifidae* mit ungleichmässiger Entwicklung der beiden Körperhälften (Taf. IV, Fig. 5, 6, 2). Bei Selachiern, Knochenfischen, Reptilien, Vögeln habe ich einen derartig beschaffenen, an den Dotter angrenzenden Rand des äusseren Keimblatts als Umwachsungsrand bezeichnet. Was bei diesen sich als ein normales Verhältnis in Anpassung an den grossen Dotterreichtum des Eies ausgebildet hat und zur nachträglichen Umhüllung des Dotters durch die Keimblätter unabhängig von der Embryobildung dient, damit diese rascher vonstatten gehen kann, ist im Froschei ein seltener pathologischer Befund, verursacht durch Abnormitäten einer erschwerten Gastrulation.

Ähnlich verhält sich der drei Tage alte Embryo der Fig. 16, (Taf. II), welcher etwas weiter entwickelt ist und ein längeres Kopfbende mit Haftnäpfen besitzt. Bei ihm ist der grosse freiliegende Dotterpfropf auf die linke Körperseite verlagert und auch hier ist nur die rechte Rumpfseite normal ausgebildet, während die linke defekt ist und nur aus einem lappenförmigen Fortsatz der linken Kopfhälfte besteht, an dessen lateralem hinteren Rand der Eingang in die Darmhöhle wahrzunehmen ist.

Dagegen ist der asymmetrische Embryo der Fig. 15 (Taf. II), bei welchem die ganze Dottermasse ebenfalls in die linke Körperhälfte verschoben ist, noch weiter in der Entwicklung zurück. Auch ist hier allein auf der rechten Seite eine Differenzierung der rechten Urmundlippe in die halben Achsenorgane erfolgt, vorn mit einem halben Hirnwulst beginnend und hinten mit der Schwanzknospe der rechten Seite endend.

Die Besprechung der *Spina bifida* schliesse ich mit einigen Formen ab, die ein Alter von vier Tagen erreicht haben und dementsprechend weiter entwickelt sind (Fig. 11, 13 und 6, Taf. II). Figur 11 ist eine ziemlich regelmässig ausgebildete *Spina bifida*, die sich als Ausnahme in dem Versuch S<sup>15</sup> mit zwölfstündiger Bestrahlung der Samenfäden vorfand. Sie gleicht fast genau dem Befund, den ich in meiner älteren Arbeit in den Fig. 9 und 14,

Taf. XVI wiedergegeben habe. Das Kopfende ist gut ausgebildet mit geschlossenem Hirnrohr. Der Dotterpfropf von mittlerer Grösse liegt am Rücken vor den beiden Schwanzknospen, die durch eine mediane Rinne getrennt sind. Wie der Querschnitt (Taf. IV, Fig. 4) durch den offen gebliebenen Blastoporus lehrt, finden sich an den beiden Urmundlippen, an denen die Organ-differenzierung schon weitere Fortschritte gemacht hat, zwei halbe Medullarplatten, von denen sich eine jede für sich zu einem Rohr mit enger Höhlung (mr) zusammengekrümmt hat. (Vergleiche auch die entsprechende Fig. 3, Taf. XVIII der vorher zitierten Arbeit.) Beide vereinigen sich nach vorn vom Dotterpfropf zu einem einfachen Hirnrohr. Eine Chorda (ch) ist auf der rechten Seite vorhanden, auf der linken dagegen nicht zur Anlage gekommen. Im Bereich des mittleren Keimblattes sind beiderseits die gut ausgebildeten Mesodermsegmente (ms) von den Seitenplatten abgegliedert.

Noch weiter entwickelt ist der Embryo der Fig. 13, Taf. II, aber in stark pathologischer Weise. Das Hirnrohr ist in seiner Wand in einer Weise, die an anderer Stelle später im Zusammenhang besprochen werden soll, verändert, die enge Ventrikelhöhle mit ausgestossenen Zellen erfüllt; nur auf einer Seite ist ein Ohrbläschen gebildet. In der Rumpfgegend erblickt man an der üblichen Stelle eine Spina bifida, an welcher der Dotter als kleiner Pfropf zutage tritt. Auf einem Querschnitt durch diese Gegend (Fig. 2, Taf. IV) ist die rechte Urmundlippe (ul) desorganisiert; sie stellt einen den Dotter begrenzenden und dorsal vorspringenden, dicken Wulst von locker zusammenliegenden Zellen dar, welche nach aussen vom pigmentierten Ektoderm überzogen sind. Dagegen ist die linke Urmundlippe in eine halbe Medullarplatte (mp) und eine dicke Chorda (ch) gesondert, deren Zellen schon anfangen vacuolisiert zu werden. Nach hinten vom Dotterloch sind die beiden Schwanzknospen in zwei lange dorsal emporgerichtete Lappen ausgewachsen (Fig. 3, Taf. IV). In den linken Lappen lässt sich die Chorda (ch) als gut abgegrenzter Zellstrang hineinverfolgen; sie ist zweimal getroffen, sowohl an der Wurzel als am Ende des Schwanzlappens. In dem mittleren Keimblatt sind schon zahlreiche Mesodermsegmente (ms) abgegliedert, von denen man in jedem der längsgeschnittenen Caudallappen, namentlich rechts, eine grössere Anzahl aneinander gereiht wahrnimmt.



Ausgestossene Dotterbrocken finden sich im Raum zwischen beiden Schwanzhälften.

Der vom Embryo der Fig. 6 gewonnene Befund bietet manches Ähnliche dar: im Kopfende ein zum Zerfall neigendes Hirnrohr, zwei verkümmerte Hörbläschen, eine grosse Urmundspalte im Rücken und doppelte Schwanzenden. Ein Querschnitt durch den freiliegenden Dotterpfropf zeigt die Urmundlippen schwach entwickelt und zwar wieder ungleichmässig auf beiden Seiten (Fig. 9, Taf. IV). Links lässt sich ein kleines Nervenrohr (mr) erkennen, bedeckt vom Ektoderm, das sich mit seinem Rand, indem die Pigmentierung aufhört, an den Dotterpfropf ansetzt. Das Nervenrohr ist verkümmert und aus einer halben Medullarplatte durch Rinnenbildung und Verwachsung der Rinnenränder entstanden. Der sehr enge Zentralkanal ist von einigen abgestossenen Zellen erfüllt. Die darunter gelegene Chorda (ch) hat schon in einigen Zellen Saftvacuolen ausgeschieden. Lateralwärts schiebt sich zwischen Ektoderm einerseits und Nervenrohr und Chorda andererseits ein Mesodermsegment (ms). Median breitet sich der Nahrungsdotter aus. Auf der rechten Seite (ul) ist es wieder zu keiner Organdifferenzierung gekommen wegen Schädigung der Zellen, die spärlich entwickelt sind, locker zusammenliegen und zum Teil auch Kugelform angenommen haben. Nur das Ektoderm zieht als festgefügte Lage über das kleinzellige Gewebe hinweg, bis zum Ansatz an den Dotterpfropf, daselbst eine kleine Falte bildend (ul).

Ein weiter nach rückwärts geführter Querschnitt (Fig. 10, Taf. IV) geht durch den Anfang der beiden Schwanzhälften. Auf der rechten Seite springt die den Dotterpfropf seitwärts begrenzende Schwanzhälfte (sch) als Lappen in die Höhe und besteht unter dem Ektodermüberzug wieder nur aus kleinen, locker zusammenhängenden Zellen, die keine Differenzierung in Organe erkennen lassen; links dagegen lässt sich in den Beginn der Schwanzwurzel das Nervenrohr (mr) und die Chorda (ch) hinein verfolgen. Beide sind noch kleiner als in der Fig. 9 geworden.

Eine pathologische Erscheinung, welche die meisten der bisher besprochenen Eier darbieten, verdient noch kurz erwähnt zu werden, ich meine die Bildung von warzigen und zottigen Erhebungen, von welchen die ventrale Fläche des Ektoderms sehr häufig betroffen wird, im Gegensatz zu gesunden Embryonen,



deren Bauchhaut ja stets glatt ist. Der Anstoss zu dieser Abnormität dürfte wahrscheinlich auch in dem Ausbleiben der Überwachung des Dotterfeldes durch die Urmundlippen zu suchen sein. Wie leicht festzustellen ist, entspricht der warzige Bezirk der Decke der Keimblase. Während nun bei normalem Verlauf die pigmentierten, animalen Zellen sich über die ganze Kugeloberfläche ausbreiten, bleiben sie hier, indem die vegetative Hälfte des Eies nicht überwachsen wird, auf die viel kleinere Oberfläche einer Halbkugel beschränkt. Die Vermehrung muss daher bei Behinderung ihrer flächenartigen Ausbreitung zu Verdickungen des Ektoderms führen, die durch Furchen an der Oberfläche getrennt das warzige Aussehen bedingen, wie es in dem Bilde der Fig. 2, 4, 15, 16, 19, 22, 32 (Taf. I) und auf dem Querschnittsbild Fig. 1 (Taf. IV) beobachtet wird. Im weiteren Verlauf der Entwicklung wachsen die warzigen Verdickungen weiter, erzeugen vorspringende Lappen (Fig. 7, Taf. IV) und schliesslich Zotten, wie sie so schön in der Fig. 9 (Taf. IV) angetroffen werden. An einigen grösseren Zotten fällt ein ventraler Hohlraum auf, der zum Teil durch unpigmentierte, kugelige Zellen ausgefüllt wird. Derselbe scheint mir von der Keimblasenhöhle abzustammen, von der sich ein Rest auch auf diesem vorgerückten Stadium (Fig. 9, bl, Taf. IV) noch erhalten hat. Die Zellkugeln finden dann auch leicht ihre Erklärung. Sie sind nichts anderes als die so häufig in dem Blastocoel der Radiumembryonen beobachteten, ausgestossenen Zellkugeln, die bei der Zottenbildung in den Hohlraum derselben mit hineingeraten sind.

Wenn ich zum Schluss noch die in diesem Kapitel besprochenen Missbildungen überblicke, welche die Befruchtung der Eier mit bestrahlten Samenfäden geliefert hat, so glaube ich in ihnen neue Beweise für die schon 1892 von mir gegebene Erklärung der Spina bifida gewonnen zu haben. In meiner Schrift: „Urmund und Spina bifida“ habe ich die letztere eine Hemmungsmissbildung genannt, sie mit der anormalen Entwicklung eines der primitivsten Organe der Wirbeltiere, ihres Urmunds, in Beziehung gebracht und durch eine Hemmung im Verschluss der Urmundränder zu erklären versucht. Wie ich damals nachzuweisen bemüht war, verläuft beim Frosch die Gastrulation in der Weise, dass sich der Urmund bald nach seiner ersten Anlage durch Verwachsung seiner Ränder vom vorderen Ende aus

schliesst, während er sich nach hinten vergrössert und eine Zeitlang offen erhält. Die einzelnen Phasen der Gastrulation zeigen uns daher immer nur einen kleinen, dem jeweiligen Stadium entsprechenden Abschnitt des Urmunds geöffnet. Wollen wir uns eine Vorstellung von seiner Gesamtausdehnung verschaffen, so müssen wir uns alle die Stellen, wo vom Beginn der Entwicklung eine Verschmelzung der Urmundränder stattgefunden hat, geöffnet denken. Einen solchen Befund geben uns die Froschmissbildungen, bei denen die Hemmung im Verschluss des Urmunds den höchst möglichen Grad erreicht hat. Bei ihnen dehnt sich der Urmund von dem vorderen Abschnitt der Hirnplatte, welcher aus dem Bezirk vor der zuerst sich bildenden queren Urmundrinne entsteht, bis zum After, also durch die ganze spätere Rückengegend des Embryo in ganzer Länge aus.

Einen neuen Beweis für die Richtigkeit meiner älteren Erklärung glaube ich in dieser Arbeit durch das Studium der einzelnen Phasen der abnormen Gastrulation, welche der *Spina bifida* vorausgeht, geliefert zu haben. Denn es liess sich jetzt an Präparaten zeigen, dass bei gestörter Gastrulation die Urmundlippe an der Stelle der Keimblase, wo sie zuerst gebildet wird, stehen bleibt und sich allmählich der Randzone entlang ausdehnt und zu einem weiten Ring wird, dessen Lage etwa dem Äquator des Eies entspricht. Indem die Überwachsung und Einstülpung der vegetativen Hemisphäre unterbleibt, entsteht ein Riesendotterpfropf, der von den nur wenig vorspringenden Urmundlippen, die sich durch eine oft kaum einschneidende Rinne abgrenzen, umsäumt wird. Nur am Ort, wo die Gastrulation beginnt, kommt es zur Entwicklung einer tieferen Invaginationshöhle (Textfig. 20, Seite 82), welche zur Kopfdarmhöhle wird und am vorderen Rand des Dotterpfropfes ausmündet. Dadurch nun, dass die ringsum angelegten Urmundlippen über die Zeit hinaus in der Gegend des virtuellen Blastoporus beharren, dass sie wie am zweiten auch am dritten Tag nicht über den Riesendotterpfropf hinüberwachsen und den Rücken des Embryo bilden, dass trotzdem aber ihr Zellmaterial, obwohl es sich nicht am normalen Ort befindet, die Organe, für die es bestimmt ist, zu differenzieren beginnt, erklärt sich in einfacher Weise die als *Spina bifida* bezeichnete Missbildung des Froscheies in allen ihren Eigentümlichkeiten. Es erklären sich die zahlreichen Variationen, unter denen

sie beobachtet wird, je nach dem Grade der Hemmung, welche die Gastrulation in ihrem normalen Ablauf erfahren hat. Den denkbar extremsten Befund einer Spina bifida, die sich für Amphibieneier vorstellen lässt, veranschaulicht uns das in Fig. 7 im Durchschnitt abgebildete Ei; denn dasselbe ist gewissermassen noch eine Blastula mit grosser Keimblasenhöhle, welche aber trotzdem in der Gegend des virtuellen Blastoporus rudimentäre Urmundlippen, Chordastränge und verkümmerte Medullarplatten am ungewöhnlichen Ort zu differenzieren begonnen hat.

Wenn von einigen Forschern die Lehre vom exzentrischen Urmundschluss verworfen und anstatt dessen die Behauptung ausgesprochen worden ist, dass die Spina bifida durch ein Quellen des Dotters und dadurch hervorgerufenes Platzen des Rückens verursacht worden sei, so wird dieselbe hinfällig für jeden werden, der sich die Mühe gibt, die Entstehung der Spina bifida von Anfang an, das heisst vom Beginn der Gastrulation an zu verfolgen. Denn er wird dann sehen, dass eine Rückengegend gar nicht gebildet wird, dass sie also auch nicht platzen kann. Wie sollte übrigens bei einem in normaler Umgebung sich entwickelnden Ei die Befruchtung durch einen bestrahlten Samenfaden ein Quellen des Dotters hervorrufen können? Vollends widerlegt wird endlich die Lehre von einem Zusammenhang der Spina bifida mit einem Quellen des Dotters durch die Beobachtung, dass Spina bifida auch in der Entwicklung von Eiern auftreten kann, in deren Urdarm sich überhaupt kein Dotter, der quellen könnte, vorfindet. Schon vor einigen Jahren hat der belgische Forscher Legros derartige interessante Fälle beim *Amphioxus lanceolatus* nachgewiesen.

Die von mir bei den Radiumversuchen beobachteten Spinae bifidae geben mir endlich noch zu einer Bemerkung Veranlassung. Sie unterscheiden sich nämlich von den Missbildungen gleicher Art, die ich durch ein anderes Verfahren früher erhalten und untersucht hatte, durch eine stärkere Schädigung des Zellmaterials, welches hier und da Neigung zu Zerfall darbietet. Es ist ja dies unter bestimmten Bedingungen eine allgemeine Eigenschaft der Radiumeier. Daher glaube ich auch nicht, dass die Missbildungen über das Stadium, in welchem sie abgebildet worden sind, sich noch viel weiter entwickelt haben würden; aller Wahrscheinlichkeit nach würden sie bald abgestorben und

zerfallen sein. Die Schädigung macht sich in dem Ausstossen von kugeligen Zellen entweder in die Keimblasenhöhle (Taf. IV, Fig. 7 und 6) oder in den Urdarm (Fig. 3 und 5), oder nach aussen bemerkbar, ferner in der zuweilen recht auffälligen Verkümmern der halben Medullarplatte und Chorda, die sich aus den Urmundlippen differenziert haben (Fig. 7, 9, 10, Taf. IV), endlich in der ungleichen Entwicklung der Urmundlippen auf entgegengesetzten Seiten des Embryo. Entweder sind auf einer Seite des Dotterpfropfs die Urmundlippen so zellenarm geblieben, dass es im Gegensatz zur anderen Seite überhaupt an dem notwendigen Material zur Differenzierung in Medullarplatte und Chorda von vornherein fehlt (Fig. 5, 6, 9, Taf. IV), oder ihre Zellen sind nicht mehr zur Organentwicklung geeignet, da sie infolge stärkerer Schädigung den Zusammenhang untereinander verloren und Kugelform angenommen haben, was wir als die Vorstufe späteren Zerfalls ansehen müssen (Taf. IV, Fig. 2, 3, 10).

Derartige Missbildungen mit ungleich entwickelten Körperhälften können als *Hemiembryones laterales* bezeichnet werden, sie würden sich als solche noch deutlicher zu erkennen geben, wenn bei lebenskräftigerer Beschaffenheit die in Organteile differenzierte Hälfte sich zu entwickeln fortfahren, die entgegengesetzte rudimentär bleiben würde. In den Radiumexperimenten liegt es auf der Hand, dass die *Spina bifida* die Grundlage für die Entstehung eines *Hemiembryo lateralis* gegeben hat. Oder kurz ausgedrückt: die *Hemiembryones laterales* sind halbseitig verkümmerte *Spinae bifidae*. Als solche fasse ich aber auch die Missbildungen auf, die Roux zuerst in seinen Anstichversuchen beobachtet und mit dem von mir übernommenen Namen bezeichnet hat. In diesem Fall ist der Anstich des zwei- oder vierteiligen Eies das schädigende Agens zu der anormalen Entwicklung gewesen. Die durch den Anstich bewirkte Schädigung oder sogar die Gerinnung von einem Teil des Eiinhalts hat den Ablauf der normalen Gastrulation verhindert und dadurch ebenfalls, wie es auch noch auf manchen anderen Wegen geschehen kann, den Zustand der *Spina bifida* hervorgerufen. Wenn dann nur auf der gesunden Seite die Urmundlippe sich in halbe Medullarplatte und Chorda differenziert, ist der *Hemiembryo lateralis* gegeben. Eine Ergänzung desselben zu einer Ganzbildung könnte nachträglich noch möglich sein in dem Fall, dass

auf der entgegengesetzten Seite bei geringerer Schädigung noch nachträglich eine Urmundlippe entsteht und sich verspätet in die einzelnen Organhälften umwandelt und dass linke und rechte Hälfte, wie es bei *Spina bifida* gewöhnlich geschieht, schliesslich doch noch von vorn nach hinten einander entgegen wachsen und verschmelzen, mithin die anfangs unterbliebene Verschmelzung der Urmundlippen in einer späteren Periode schon fortgeschrittener Differenzierung noch nachholen. In dieser Weise erkläre ich mir die Fälle, welche Roux als Postgeneration gedeutet hat; den Namen Postgeneration aber vermeide ich, weil Roux darunter wesentlich andere Vorgänge versteht, als ich sie in meiner Erklärung annehme. Auch wird das Vorkommen der Prozesse, welche Roux als Postgeneration zusammenfasst, bei den durch Anstich verletzten Froscheiern von vielen Forschern (Ziegler, Brachet etc.), wie ich glaube mit Recht, in Abrede gestellt.





Aus dem anatomisch-biologischen Institut zu Berlin.

## **Die Radiumkrankheit tierischer Keimzellen.**

### **Ein Beitrag zur experimentellen Zeugungs- und Vererbungslehre.**

Von  
**Oscar Hertwig.**

Fortsetzung.

Hierzu Tafel V und VI.

#### **4. Störungen in der Entwicklung und in der mikroskopischen Struktur des Zentralnervensystems.**

Zu den Organsystemen, die zahlreiche Veränderungen in ihrer Entwicklung und mikroskopischen Struktur darbieten, wenn die Eier mit bestrahlten Samenfäden befruchtet werden, gehört in erster Reihe das Zentralnervensystem. Denn wenn das kritische Stadium der Gastrulation, das zur Spina bifida und zur Asyntaxia medullaris führt, überwunden, also eine einheitliche Medullarplatte entstanden ist, so kann diese wieder am normalen Verschluss ganz oder streckenweise verhindert werden und so ein Zustand eintreten, den man am Gehirn als Anencephalie bezeichnet. Besonders häufig wurden derartige Fälle nach dreistündiger Bestrahlung der Samenfäden beobachtet. So ist bei den  $3\frac{1}{2}$  Tage alten, schon gestreckten Embryonen (Taf. II, Fig. 2 und 3) die Nervenplatte, die auf diesem Stadium geschlossen oder höchstens durch einen ganz feinen Spalt mit der Epidermis verbunden sein sollte, auffallend weit geöffnet, in Fig. 2 im hinteren Teil des Gehirns und dem anschliessenden Abschnitt des Rückenmarks, in Fig. 3 in der Mitte des letzteren.

Noch lehrreicher ist der 4 Tage alte Embryo (Taf. II, Fig. 10), der auch in eine Schnittserie zerlegt wurde. Am Kopf stellt hier das Gehirn eine freiliegende, ovale Platte dar, die grau verfärbt ist und von einem tiefschwarz pigmentierten, kleinen Falte (mf) der Epidermis eingerahmt wird (Taf. V, Fig. 11 und 10), während nach hinten das Rückenmark zum Rohr geschlossen ist. Das ganze Bild gleicht auf ein Haar den Befunden, die ich bei Ent-

wicklung der Frosch- und Axolotleier in dünnen Kochsalzlösungen erhalten und als Anencephalie beschrieben habe. Die mikroskopische Untersuchung lehrt, dass nur vorn (Fig. 11, Taf. V) die Hirnanlage in der Mitte zur Rinne eingekrümmt, etwas weiter nach hinten aber (Fig. 10) noch vollkommen flach ausgebreitet, wenn auch von wenig vorspringenden Medullarwülsten (mf) umgeben ist. Die Umwandlung zur Rinne und ihr Verschluss ist wohl infolge der schon früh eingetretenen Schädigung des Zellmaterials unterblieben. Denn bei den 4 Tage alten Embryonen sind in den oberflächlichen Lagen der Medullarplatte die Zellen (az) aus ihrem Zusammenhang gelöst; sie sind kugelig geworden, zum kleineren Teil durch Pigment tiefschwarz gefärbt, und liegen als eine lockere, in Abstossung begriffene Schicht dem tieferen, noch fest zusammengefügtten Abschnitt der Platte auf. Im vorderen zusammengekrümmten Teil der Hirnplatte (Fig. 11) haben sich trotz der hochgradigen Anencephalie die beiden Augenanlagen (au) ausgestülpt und sind bis zur Epidermis vorgewachsen, eine Erscheinung, die auch bei der Anencephalie der in Kochsalzlösungen gezüchteten Frosch-Embryonen häufig beobachtet wurde. Im hinteren Abschnitt ist unter der flach ausgebreiteten Hirnplatte die Chorda, deren Zellen zum Teil schon vakuolig geworden sind, in normaler Weise ausgebildet (Fig. 10, ch).

Eine Reihe sehr verschiedenartiger Veränderungen am Nervenrohr bieten ältere Radiumlarven dar, die trotz ihres monströsen Aussehens in der äusseren Form doch Haftenäpfe, Mundöffnung, Hörbläschen, Vorniere, verkümmerte Kiemenbüschel und einen mehr oder minder langen Schwanz entwickelt haben. Bei ihnen hat sich die Medullarplatte noch in ganzer Ausdehnung zum Rohr schliessen können, ehe die destruktiven Prozesse am Zellenmaterial beginnen und seine Differenzierung in Nervengewebe verhindern.

Der Grad des destruktiven Prozesses richtet sich im allgemeinen nach der Intensität und der Dauer der Bestrahlung der zur Befruchtung verwandten Samenfäden. Die Einteilung der Radiumexperimente in zwei Gruppen, die wir auf Grund der äusseren Entwicklung der Eier vorgenommen haben, lässt sich auch bei der Untersuchung des Zentralnervensystems durchführen. Wenn Eier, deren Samenfäden 5 Minuten bis 5 Stunden bestrahlt worden sind, nicht schon am 3. oder 4. Tage absterben, sondern

sich weiter zu gestreckten Embryonen und Larven entwickeln, so bietet ihr Hirn und Rückenmark ein Bild sehr viel tiefer gehender Zerstörung dar, als in der zweiten Gruppe, in welcher die Samenfäden bis 12 Stunden lang bestrahlt worden waren. Die mikroskopische Untersuchung deckt sich hier vollständig mit den Ergebnissen der äusseren Besichtigung. Wir beginnen mit der ersten Gruppe, in welcher die Larven aus den Versuchsreihen S<sup>12</sup> und S<sup>14</sup> die lehrreichsten Befunde lieferten.

Als ein Musterbeispiel dieser Art erwies sich die Larve Fig. 24 (Taf. II) aus dem Versuch S<sup>12</sup>, in welchem die Samenfäden nur 5 Minuten bestrahlt worden waren. Trotz ihres Alters von 9 Tagen und ihrer in anderer Hinsicht schon weiter fortgeschrittenen Organdifferenzierung (Vorniere, Hörbläschen, Kiemenfäden) bietet das Nervenrohr ein Bild vollständiger Zerstörung dar. Eine Differenzierung in Nervenzellen und Nervenfibrillen ist in ganzer Ausdehnung unterblieben. Die Wandung ist dünn und in Zerfall begriffen. Den Zerfall veranschaulichen die Fig. 5 und 4 auf Taf. V und Fig. 7 auf Taf. VI von drei verschiedenen Stellen des Zentralnervensystems. Wie ein Querschnitt durch die Gegend des primären Vorderhirnbläschens (Fig. 5) lehrt, hat sich seine Seitenwand noch zur Augenblase ausgestülpt und diese sogar zum Augenbecher (au) umgewandelt. Dass die Linsenbildung nicht erfolgt ist, hängt hier wohl damit zusammen, dass die Anlagerung an das äussere Keimblatt nicht erreicht ist. Eine relativ dicke Mesenchymschicht schiebt sich zwischen beide hinein. Man kann hierin eine Bestätigung der aus anderen Experimenten gewonnenen Lehre erblicken, dass die Linsenentwicklung im äusseren Keimblatt durch die Berührung mit der dicht anliegenden lateralen Augenblasenwand ausgelöst wird. Trotzdem die Organdifferenzierung noch so weit fortgeschritten ist, hat doch schon überall eine intensive Zerstörung Platz gegriffen. Die Hirnwand ist dünn und aus Zellen gebildet, die zum Teil nur locker zusammenhängen. Die weite Ventrikelhöhle ist fast ganz von Haufen und Strängen ausgestossener und kugelig gewordener Zellen (az) angefüllt, von denen viele durch Pigment schwarz gefärbt sind. Auch die beiden Lamellen des Augenbechers zeigen Zerfallserscheinungen. Ähnlich verhält sich ein Querschnitt durch die Medulla oblongata in der Gegend der Hörbläschen (Fig. 4). Ebenso ist endlich auch das Rückenmark, das in Fig. 7 (Taf. VI) in der Gegend

der Vorniere (un) getroffen ist, in Zerfall begriffen und bildet nur einen dünnwandigen Schlauch mit weiter Höhle, in der isolierte Zellen (az) zerstreut sind. Man vergleiche mit Fig. 4 (Taf. V), dem Querschnitt durch die Ohrgegend der Radiumlarve, den vollkommen anderen Anblick, den der Querschnitt durch die Medulla oblongata bei einer nur 6 Tage alten normalen Larve (Taf. V, Fig. 8) darbietet, den regelmässigen, von Zellen freien, durch eine dünne Epithelmembran abgeschlossenen vierten Ventrikel, die dicke und aus regelmässig angeordneten Zellen bestehende Seitenwand, den dicken Randschleier der seitwärts aufgelagerten Nervenfasern. Und beim Vergleich ist noch zu berücksichtigen, dass unsere Radiumlarve schon 9 Tage alt ist.

Ähnliche Befunde habe ich häufig bei Zerlegung von Radiumlarven, die verschieden alt geworden waren, erhalten. So verweise ich auf die in Fig. 13 (Taf. II) dargestellte, 4 Tage alte Larve, die dem Versuch S<sup>13</sup> mit halbstündiger Bestrahlung der Samenfasern angehört und schon wegen ihrer Spina bifida (Taf. IV, Fig. 2 und 3) vor der Schwanzwurzel besprochen wurde. Ihr Hirnröhre ist geschlossen (Taf. V, Fig. 1 und 2, hr), aber offenbar sehr unregelmässig geformt. In seiner dicken Wand werden haufenweise grosse Pigmentschollen angetroffen. Auch hier sind die Ventrikelhöhlen schon mit vielen ausgestossenen Zellen (az) erfüllt. Mit jedem Tage, den die Larve älter geworden wäre, würde der hier so früh (schon gleich nach dem Verschluss) eingetretene Zerfall noch weitere Fortschritte gemacht haben.

Weitere Beispiele geben die Fig. 6, 12 und 13 auf Taf. V, Durchschnitte durch drei Larven aus der Serie S<sup>14</sup> mit 5 Minuten langer Bestrahlung der Samenfasern. In Fig. 6 zeigt das Hirnröhre, das in der Ohrgegend quer geschnitten ist, noch keine Spur von Nervenfasern, obwohl die in Fig. 22 (Taf. II) abgebildete Larve schon ein Alter von 7 Tagen erreicht hat. Dagegen ist der vierte Ventrikel mit Detritus erfüllt, und an der dünnen Hirnwand kann man sehen, wie hier und da einzelne, zum Teil schwarz pigmentierte Zellen an der inneren Oberfläche als Halbkugeln vorspringen, so dass sie sich offenbar bald ganz ablösen werden. Das Hörbläschen (hb) hat sich zwar abgeschnürt, ist aber im Vergleich zu dem gleichen Organ einer normalen und sogar um 1 Tag jüngeren Larve (Taf. V, Fig. 8) nur sehr klein ausgefallen. Dagegen ist die Chorda (ch) eher grösser als normal (vgl.

ebenfalls mit Fig. 8) und aus grossen, blasigen Zellen zusammengesetzt.

Die Fig. 12 und 13 sind Querschnitte durch den vorderen Teil des Hirnrohrs von Radiumlarven, die sogar schon ein Alter von 9 Tagen erreicht haben. Trotzdem fehlt auch in Fig. 12 noch jede Spur von Fibrillenbildung. Das Hirnrohr ist hier zu einer sehr grossen, dünnwandigen Blase umgewandelt, so dass man von einem Hydrocephalus sprechen könnte. Die Zahl der abgestossenen Zellen ist eine etwas geringere als in den vorher beschriebenen Fällen. Unter ihnen sind schwarze Pigmentkugeln ebenso wie in der Hirnwand wieder anzutreffen. Besser ist das Hirn in Fig. 13, dem Querschnitt durch die Augengegend einer ebenfalls 9 Tage alten Larve ausgebildet. Nicht nur ist die Wand viel dicker und zellenreicher als in den Fig. 4, 5, 6 und 12, sondern auch stellenweise mit einem, freilich nur dünnen, Randschleier von Nervenfibrillen (nf) versehen. Die Augenanlage (au) ist auch verkümmert und noch nicht zu einem regelrechten Becher wie bei der um 1 Tag jüngeren Radiumlarve in Fig. 1 (Taf. VI) umgewandelt. Auch fehlt eine Linse, zu deren Anlage es in diesem Fall wohl überhaupt nicht mehr gekommen sein würde, da eine dicke Schicht Mesenchyms zwischen äussere Augenblasenwand und Ectoderm dazwischen gelagert ist. Von besonderem Interesse aber ist der vorliegende Querschnitt, weil er an der Hirnwand den Anfang des beginnenden Zerfalls erkennen lässt. Wenn auch in der Ventrikelhöhle abgestossene Zellen so gut wie ganz zurzeit noch fehlen, so ist doch entschieden der Anfang zu ihrer Bildung gemacht. Denn an der inneren Oberfläche der Hirnwand macht sich überall eine deutliche Lockerung im Gefüge der Zellen bemerkbar. Viele springen als Halbkugeln (az) vor, andere sind schon kugelig geworden und hängen mit der Hirnwandung nur noch locker zusammen. Auch kleine, von den Zellen wohl abgetrennte, detritusartige Kügelchen finden sich an der Ventrikelinnenfläche vor.

Ungleich besser als in der ersten Gruppe ist das Zentralnervensystem in den Versuchen S15, S17 und S19 entwickelt, in denen die Samenfäden vor der Befruchtung 12 Stunden oder zwischen zwei Radiumkapseln bestrahlt worden waren. Das Querschnittsbild durch verschiedene Regionen von Hirn und Rückenmark entspricht auf jüngeren und älteren Stadien im allgemeinen

der Norm. Nur hier und da werden gelegentlich gröbere Störungen angetroffen. Die Fig. 11 und 9 auf Taf. VI sind Belegpräparate für das Rückenmark einer 5 und 8 Tage alten Larve. Bei beiden ist der Zentralkanal ein längsgestellter Spalt. Die Seitenwände sind stark verdickt, dagegen Grund- und Deckplatte zu den Kommissuren verdünnt. In der Fig. 11 sind noch keine Nerven-fibrillen entwickelt, wie es dem jüngeren Alter der Larve entspricht, in Fig. 9 ist auch der Randschleier entstanden.

In ähnlicher Weise liefert auch das Hirnrohr normale Querschnittsbilder, von denen einige in den Fig. 5 und 6, 1 und 10, wiedergegeben sind. Fig. 5 gibt den Querschnitt durch die Medulla oblongata einer 4 Tage alten Larve zu einer Zeit wieder, wo sich der Fibrillenschleier noch nicht gebildet hat. In dem 4 Tage älteren Stadium der Fig. 6 sind zahlreiche Fibrillen (nf) differenziert und teils an der Oberfläche als Randschleier, teils als dünner Strang in der Mitte jeder Seitenhälfte abgelagert worden. Während der vierte Ventrikel bei der jüngeren Larve ganz zellenfrei ist, schliesst er in Fig. 6 einige wenige ausgestossene kugelige Zellen ein, die unter der dünnen Deckschicht liegen. Die Hörbläschen (hb) sind normal und in dem älteren Präparat mit einem hohlen Recessus endolymphaticus versehen.

Fig. 1 gibt einen Einblick in das Verhalten der Augenregion von einer 8 Tage alten Larve. Der dritte Ventrikel ist fast frei von Zellen und von stark verdickten Seitenwandungen begrenzt, an deren Oberfläche mehrere Streifen von Nerven-fibrillen (nf) differenziert sind. An den von der Basis entspringenden, genau symmetrisch getroffenen Sehstielen, die noch hohl sind, sitzen die Augenbecher (au) an, deren äusseres dünnes Blatt schon stark pigmentiert ist, während das innere Blatt sich zur Retina verdickt hat. Auf einer Seite ist auch das vom Ektoderm abgeschnürte Linsensäckchen (l) getroffen. Nur wenige im dritten Ventrikel und in den hohlen Sehstielen zerstreute, sowie der Innenfläche des Hirns aufliegende Kügelchen deuten darauf hin, dass das Präparat von einer Radiumlarve abstammt. Stärker pathologische Verhältnisse dagegen lässt der Querschnitt durch die Augengegend einer 10 Tage alten Larve (Fig. 10) erkennen. Zwar zeigt das Gehirn eine, seiner älteren Entwicklungsstufe entsprechende, reichere Differenzierung von Nerven-fibrillen, besonders eine erhebliche Verdickung des Randschleiers (nf), aber die Ventrikelhöhle ist



wohl in ihrem unteren Teil obliteriert und im oberen, offen gebliebenen Abschnitt in grösserer Masse mit ausgestossenen, zum Teil stark pigmentierten Zellkugeln von sehr verschiedenem Durchmesser erfüllt. Auch in der Hirnsubstanz selbst sind schwarze Pigmentschollen einzeln oder in Gruppen zerstreut. Der Querschnitt durch die 10 Tage alte Radiumlarve (Taf. VI, Fig. 10) ist von mir trotz seiner grossen Dimensionen vollständig abgebildet worden, weil er uns einen Einblick in die schon weit vorgeschrittene und im grossen und ganzen ziemlich normal abgelaufene Organentwicklung gibt. In dem reichlich entwickelten Gallertgewebe verlaufen überall zahlreiche Blutgefässe (gf), dünne, einzelne Blutkügelchen einschliessende Endothelröhren. Durch Spalten getrennte Kiemenbogen, an denen sich innere Kiemenblättchen (kb) gebildet haben, sind vorhanden und bereits vollständig von der Kiemendeckelfalte (kd) überwachsen. Das vom Schnitt in ungünstiger Weise getroffene Auge besitzt ein tiefschwarzes Tapetum nigrum.

Endlich sei noch die Aufmerksamkeit auf eine Abnormität im vorderen Abschnitt des Rückenmarks einer gleichfalls 10 Tage alten, in voller Organausbildung stehenden Radiumlarve gelenkt (Taf. VI, Fig. 8). Der Zentralkanal ist ganz obliteriert. Dagegen sind zahlreiche Nervenfibrillen differenziert und teils auf der Oberfläche als Randschleier, teils in kleinen Zügen im Inneren angeordnet.

Wie aus den mitgeteilten Beispielen jedenfalls klar hervorgeht, enthüllt uns die mikroskopische Untersuchung von Gehirn und Rückenmark bei den Vertretern der beiden Gruppen einen grossen Kontrast. In der ersten Gruppe tritt überall die Neigung zum Zerfall der Elemente des Nervenrohrs deutlich hervor, gewöhnlich schon in frühen Entwicklungsstadien (Taf. V, Fig. 4—6, 12, 1 und 2, Taf. VI, Fig. 7), zuweilen erst später, wenn bei weniger geschädigten Larven die Entwicklung von Nervenfibrillen schon begonnen hat (Taf. V, Fig. 13). In der zweiten Gruppe dagegen ist ein Unterschied gegenüber den entsprechenden Organen normaler Tiere oft kaum wahrzunehmen. Der Zusammenhang der Zellen ist nicht gelockert und die Differenzierung in zellige und neurofibrilläre Substanz in vollem Gang. Trotzdem ist auch bei ihnen noch eine Störung vorhanden, welche wohl niemals ganz vermisst wird, aber nur an gut gefärbten, dünnen Schnitten bei stärkerer Vergrösserung hervortritt. Es handelt sich um Zellen, die sich

in einem Zustand der Nekrobiose befinden und entweder einzeln oder in Gruppen in das normale Gewebe eingebettet sind. In unseren mit Boraxcarmin gefärbten Präparaten sieht man zwischen den schwach gefärbten, bläschenförmigen Kernen der Neuroblasten und Spongioblasten bei einigen Larven zahlreichere, bei anderen vereinzelte kleine, intensiv rot gefärbte homogene Kügelchen von Chromatin oder Hohlkugeln, deren Rinde aus homogenem Chromatin besteht, oder Bruchstücke von solchen. Ich deute dieselben als die pyknotisch gewordenen Kerne absterbender oder abgestorbener Zellen. Wenn auf späteren Stadien die Elemente des Zentralnervensystems schon in einen festeren Gewebsverband eingetreten sind, so werden dem Untergang verfallene Zellen nicht mehr in die inneren Hohlräume ausgestossen werden können, sondern an Ort und Stelle den Prozess der Nekrobiose durchmachen. Als pathologische Vorkommnisse halte ich auch stark pigmentierte Schollen sowie grössere Pigmentblasen, welche auf Durchschnitten des Gehirns, letztere namentlich bei älteren Larven, beobachtet werden (Taf. VI, Fig. 1, 2, 6, 8, 10). Demnach würden auch in der zweiten Gruppe destruktive Prozesse im Zentralnervensystem in grösserem Umfang vorkommen, als es beim ersten Blick auf die mikroskopischen Präparate der Fall zu sein scheint. Vielleicht ist hiermit auch das früher geschilderte physiologische Verhalten selbst der besser entwickelten Radiumlarven, ihre geringe Sensibilität und Bewegungsfähigkeit in Verbindung zu bringen.

Den Abschnitt über das Nervensystem schliesse ich mit der Besprechung einer typischen Missbildung, die gelegentlich bei der Betrachtung der Schnittserien in mehreren Fällen aufgefunden wurde. Es handelt sich um eine vollkommene Trennung des Nervenrohrs in zwei Hälften. Sie wird meist in der Gegend der Medulla oblongata oder etwas nach hinten von ihr bald in grösserer, bald in kleinerer Ausdehnung vorgefunden und ist als der Rest einer in Rückbildung begriffenen Spina bifida zu beurteilen, die auf jüngeren Stadien hier bestanden hat. Lehrreiche Beispiele bieten die Fig. 4, 3, 2 (Taf. VI) und Textfig. 22 a und b. Fig. 4 ist ein Querschnitt durch die Ohrgegend des in Fig. 7 (Taf. II) abgebildeten, 5 Tage alten Embryos aus der Versuchsreihe S<sup>3</sup>, in welcher die Samenfäden 3 Stunden bestrahlt worden sind. Die Hörbläschen (hb) sind ausserordentlich klein und rudimentär. Linke

und rechte Hälfte der ursprünglichen Medullarplatte müssen früher getrennt gewesen sein; denn jede von ihnen hat sich für sich zu einem Rohr (hr) zusammengekrümmt mit einem kleinen Hohlraum, der auf einer Seite nur von einer dünnen Epithelmembran begrenzt wird. Zwischen beide Medullarröhren schiebt sich noch eine dünne Scheidewand von Mesenchym. Die aus blasigen Zellen zusammengesetzte Chorda ist zwar einfach, wird aber nach hinten

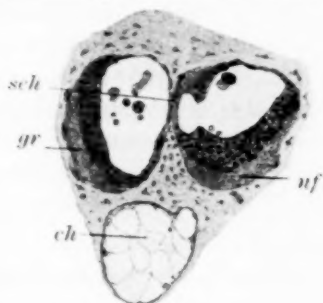


Fig. 22 a.

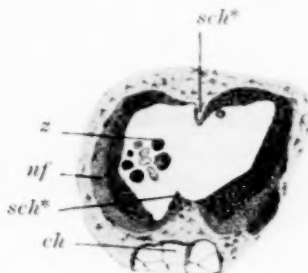


Fig. 22 b.

Querschnitte durch den Anfang des Rückenmarkes einer 10 Tage alten Radiumlarve. Die Eier wurden mit Samenfäden befruchtet, die 12 Stunden mit Radium I bestrahlt worden waren. (S<sup>15</sup> VII.) Fig. 22 a. Das Rückenmark ist durch eine Scheidewand (sch) in zwei Hälften geteilt. Fig. 22 b. Durch Zerreißen der Scheidewand, deren Reste noch oben und unten (sch\*) zu sehen sind, ist eine teilweise Verschmelzung beider Hälften wieder eingetreten. sch = Scheidewand; sch\* = Reste derselben nach erfolgter Zerreißung; ch = Chorda; nf = Schicht der Neurofibrillen oder der Randschleier; gr = zellige, später graue Schicht des Rückenmarks.

viel grösser als normal, woraus sich wohl schliessen lässt, dass der einfache Strang aus Verschmelzung zweier halben Chorden, die ursprünglich die Urmundspalte wie in Fig. 4 (Taf. IV) begrenzt haben, zustande gekommen ist.

Der zur Fig. 3 gehörige Embryo ist schon 8 Tage alt und vor der Zerlegung in eine Schnittserie in Fig. 15 (Taf. III) abgebildet worden. In grosser Ausdehnung ist hier die Medulla oblongata von vorn bis in das vordere Bereich des Rückenmarks in zwei Hälften gespalten; jede von ihnen ist mit einer Höhle (hv) versehen, in der grosse und kleine ausgestossene Zellen liegen. Dem vorgerückteren Alter entsprechend ist schon ein dicker Schleier von Neurofibrillen (nf) entstanden. Zwischen beide Hälften schiebt sich eine Scheidewand mit gelben und schwarzen Pigmentzellen

und endothelialen Blutgefässröhren. Die Chorda ist in Fig. 3, einem Schnitt vor den Hörbläschen, noch klein, vergrössert sich aber je weiter nach hinten und lässt hier Spuren einer früher bestandenen Trennung in zwei Hälften erkennen.

Das dritte Beispiel (Fig. 2, Taf. VI) betrifft die 10 Tage alte, in Taf. III, Fig. 4, abgebildete Larve aus der Versuchsreihe S<sup>15</sup>, in welcher die Samenfäden 12 Stunden lang bestrahlt wurden. Wie sehr dieselbe in ihrer Grösse hinter den Kontrollarven zurückgeblieben ist, lehrt ein Vergleich mit der ebenfalls 10 Tage alten normalen Larve der Fig. 19 (Taf. III). Ein Höcker am Rücken deutet noch die Stelle an, wo sich der letzte Rest der Urmundspalte geschlossen hat. Die Neurofibrillenschicht ist noch reichlicher als in Fig. 3 entwickelt; der vierte Ventrikel wird wieder durch eine Scheidewand in zwei grosse Höhlen getrennt, von denen die linke eine Anzahl isolierter Zellkugeln einschliesst. In der Umgebung der Medulla sind auffallend grosse, sinusartige Gefässräume (gf) anzutreffen. Bei Durchsicht der Schnittserie nach rückwärts wird die Trennung in zwei Hälften immer deutlicher und vollständiger und wie in Fig. 3 durch eine Scheidewand von pigmentiertem Mesenchym bewirkt. Während die Chorda in Fig. 2 verkümmert ist, wird sie nach hinten erheblich grösser und ist sogar auf einer kleinen Strecke in einen grösseren und einen kleineren Strang grossblasiger Zellen geteilt, die sich erst weiter nach hinten wieder vereinigen. Die Verdoppelung setzt sich auch noch auf einen längeren Abschnitt des Rückenmarks fort, wie die Textfig. 22 a und b zeigt. Die Wand eines jeden Rohrs hat jetzt an Dicke erheblich abgenommen, ist aber noch deutlich in eine innere zellige und eine äussere fibrilläre Schicht (nf) differenziert. Der Hohlraum jeder Hälfte ist übermässig ausgedehnt und wieder mit einzelnen isolierten Zellkugeln angefüllt. In der Vornierengegend wird durch Zerreißen der Scheidewand eine Verschmelzung beider Hälften herbeigeführt. In der Textfigur 22 b ist dieselbe eingetreten, doch deuten noch keilförmige Fortsätze oben und unten (sch\*) auf die vorausgegangene Trennung hin. Unter Berücksichtigung des Umstandes, dass bei der Radiumlarve Fig. 4 (Taf. III) eine Verdoppelung sowohl in einem Abschnitt des Nervenrohrs als auch der Chorda festgestellt worden ist, darf als sicher angesehen werden, dass auf einem jüngeren Embryonalstadium eine Urmundspalte vorübergehend bestanden hat.

### 5. Die Sinnesorgane der Radiumlarven.

Wenn Radiumlarven ein Alter von 1 oder 2 Wochen erreichen, so sind bei ihnen auch die drei höheren Sinnesorgane Nase, Auge und Ohr angelegt, allerdings zuweilen in etwas monströser Form bei hochgradig pathologischen Larven. Wo Zerfallserscheinungen an den Hirnwandungen vorliegen, bleiben auch die Augenblasen (Taf. V, Fig. 5 und 13, au) verkümmert und erreichen nicht den Anschluss an das Ektoderm. Dies hat dann wieder zur Folge, dass die Entwicklung der Linse ganz unterdrückt wird. Die Ohrbläschen werden nur bei wenigen sehr pathologischen Embryonen auf Stadien, wo sie schon angelegt sein sollten, vermisst; häufiger fallen sie durch ihre sehr geringe Grösse und die Kleinheit ihres zentralen Hohlraums auf (Taf. VI, Fig. 4, Taf. V, Fig. 4 und 6, hb). Zuweilen findet sich auch ein Haufen kleiner Bläschen an Stelle eines einzigen grösseren (Taf. V, Fig. 1, hb).

Bei den Larven, deren Samenfäden 7 bis 12 Stunden bestrahlt worden waren, unterscheiden sich die Entwicklungsstadien von Nase, Auge und Ohr kaum von den entsprechenden Stadien normaler Kontrollarven. Man vergleiche den Augenbecher mit Linse auf Taf. VI, Fig. 1, oder die Ohrbläschen in den Fig. 5, 6 und 2. Bei den ältesten und bestentwickelten Radiumlarven der Serien S<sup>15</sup> und S<sup>19</sup> hat das innere Blatt des Augenbechers bereits begonnen, sich in die einzelnen Schichten der Retina zu



Fig. 23 a.

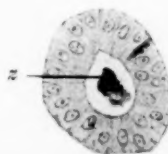


Fig. 23 b.

Querschnitte durch ein Stück des Augenbechers (23a) und durch das Linsensäckchen (23b) einer 8 Tage alten Larve. Die Eier wurden mit Samenfäden befruchtet, die 12 Stunden lang mit Radium I bestrahlt worden waren. (S<sup>15</sup> V.) z = ausgestossene Zellen im Linsensäckchen (23b) und zwischen beiden Lamellen des Augenbechers (23a); r = Retina; p = Pigmentepithel.

differenzieren. Gleichwohl können abnorme Erscheinungen, welche auf die Abstammung von Radiumlarven hinweisen, auch in diesen besser entwickelten Fällen nicht selten beobachtet werden; ich

meine 1. das Vorkommen von kugelig gewordenen Zellen, die sich aus dem epithelialen Verband des Sinnesepithels losgelöst haben, und 2. das Vorkommen von pyknotisch gewordenen Kernen. So sind in Fig. 1 auf Taf. VI und in der Textfig. 23a isolierte grössere und kleinere, zum Teil schwarz pigmentierte Zellkugeln zwischen den beiden Blättern des Augenbeckers und in Fig. 4 auf Taf. V im Hörbläschen zu sehen; sogar im kleinen Hohlraum des Linsensäckchens können sie aufgefunden werden (Textfig. 23b). Häufig kommen vereinzelte oder zahlreichere Chromatinkügelchen im Riechepithel und im inneren Blatt des Augenbeckers vor, welches sich in dieser Beziehung gleich der Hirnwand verhält. Sie sind in Fig. 1 (Taf. VI) als kleine, durch einen dunkleren Ton kenntlich gemachte Kügelchen in das normale Gewebe eingezeichnet, um einen Einblick in ihr Mengenverhältnis für einen Durchschnittsfall zu geben.

#### 6. Die Epidermis

ist bei radiumkranken Larven selten ganz normal. Sie verrät eine Neigung zu Wucherungen. Diese bestehen entweder aus kleinen, kaum bemerkbaren, nur aus wenigen Zellen zusammengesetzten Verdickungen, die als Höcker über die sonst glatte Oberfläche vorspringen (Taf. V, Fig. 4, Taf. VI, Fig. 5, 7, 10), oder sie führen zu umfangreichen Epithelgeschwülsten, die an bestimmten Bezirken der Oberfläche mit Vorliebe ihren Sitz haben.

Besonders häufig wird die ventrale Fläche des Rumpfes in der Herzgegend und in der Umgebung des Afters von den Wucherungen befallen (Taf. II, Fig. 27, 29, 30, 32—36, Taf. III, Fig. 11, Taf. IV, Fig. 7 und 9, Taf. VI, Fig. 5, 6 und 11). An diesen ist das unterliegende Gallertgewebe ganz unbeteiligt, es dringt nie mit Fortsätzen in die Epithelmassen hinein, die durch eine glatte Oberfläche nach innen abgegrenzt sind. In selteneren Fällen, wie ein solcher in Fig. 7 (Taf. V) bei stärkerer Vergrößerung im Durchschnittsbild gezeichnet ist, bilden die Geschwülste breite Hügel, die wohl zehnmal so dick als die gewöhnliche Epidermis sind. Bei ihnen hat in tieferen Lagen eine Lockerung der Epithelzellen stattgefunden, infolgedessen grössere und kleinere Spalträume (sp) entstanden sind, in denen wieder isolierte und zu Kugeln abgerundete Zellen gefunden werden. Auch nach aussen springen einzelne Epidermiszellen als Halb-



kugeln ( $z^*$ ) hervor. Durch vollkommene Abschnürung können sie wahrscheinlich auch ganz nach aussen abgestossen werden; in dieser Weise denke ich mir z. B. die Zellkugel entstanden, die in der Mitte des Durchschnitts an der Oberfläche liegt ( $az$ ).

Gewöhnlich aber entstehen durch die ektodermalen Wucherungen mehr oder minder lange, einfache oder verästelte Zotten; diese sind oft, namentlich in der Herzgegend, zu einem kleinen Zottenfeld vereint, das ich als einen fast regelmässigen Befund bei den Larven, deren Samenfäden 12 Stunden lang mit Radium bestrahlt worden waren, wahrgenommen habe (Taf. VI, Fig. 5, 6, 11). Die Zottenbüschel erreichen in manchen Fällen ganz riesige Dimensionen, wenn man die Kleinheit der Larven und die geringe Dicke ihrer Epidermis berücksichtigt, die nur aus zwei Zellschichten, einer Lage kubischer und einer Lage abgeplatteter oberflächlicher Zellen, aus Grundsicht und Deckschicht, zusammengesetzt ist. Man braucht sich nur vorzustellen, wie ungeheuer gross die Epidermiszotten ausfallen würden, wenn sie sich in der Epidermis des Menschen in entsprechender Weise entwickelt hätten. In Gegenden, wo Zotten dicht zusammenliegen, können sie an Berührungsstellen mit ihrer Oberfläche untereinander verschmelzen. Auf diese Weise erkläre ich mir das Zustandekommen der kleinen Hohlräume, die, von schwarzen Pigmentlinien umschlossen, in der Gegend zottiger Exkreszenzen in der Epidermis häufig beobachtet werden (Fig. 6, Taf. VI,  $z^*$ ).

### 7. Herz, Gefässe und Blut.

In der Entwicklung des Gefäßsystems macht sich ein grösserer Unterschied zwischen den Experimenten der ersten und zweiten Gruppe bemerkbar. Bei den Radiumlarven der ersten Gruppe, die ja überhaupt viel schlechter und monströser entwickelt sind, und bei denen, die aus Eiern abstammen, welche erst nach der Befruchtung während der Zweiteilung bestrahlt wurden, wird das Herz nur in einem sehr verkümmerten Zustand angetroffen. Lehrreich ist in dieser Hinsicht ein Vergleich zwischen der 6 Tage alten, in Textfig. 2a abgebildeten Radiumlarve ( $\alpha^3$ ) und dem gleichalterigen Kontrolltier (Textfig. 2b). Bei jenem ist die Herzanlage ( $h$ ) eine kaum nachweisbare, von Endothel ausgekleidete Röhre, die unter dem Kopfdarm an einem schmalen Mesocardium befestigt ist und in die durch Wassersucht stark ausgeweitete Leibeshöhle (Taf. V,

Fig. 9, lh) herabhängt. Sie wird in einer Reihe von Schnitten in gleicher Beschaffenheit vorgefunden. Beim Kontrolltier dagegen (Fig. 8, Taf. V) ist das Herz (h) ein grosser Endothelsack, der die kleine Leibeshöhle zum Teil ausfüllt und ein grosses Blutgefäss, den Aortenbogen, zur Kiemengegend entsendet. Das Gefäss (gf) ist im Schnitt so glücklich auf der rechten Seite getroffen, dass es im Bogen bis zur Wurzel des Kiemenbüschels verfolgt werden kann, wo es kleinere Seitenzweige an ein paar Kiemenfäden abgibt. Herz und Blutgefässe sind mit dichtgedrängt zusammenliegenden Blutkugeln gefüllt, während sie bei der Radiumlarve in den selten nachzuweisenden Gefässen nur sehr vereinzelt vorkommen.

Ebenso verkümmert wie in Fig. 9 (Taf. V) ist die Herzanlage bei der schon 9 Tage alten, in Fig. 24 (Taf. II) abgebildeten Larve aus Versuch S<sup>12</sup> (Taf. V, Fig. 4), dagegen etwas besser entwickelt bei der 5 Tage alten Larve des Versuchs S<sup>3</sup>, in welchem die Samenfäden 3 Stunden bestrahlt worden waren (Taf. VI, Fig. 4, h und Taf. II, Fig. 7). Doch fehlen auch hier Blutkugeln fast vollständig. Mit der Verkümmernng des Herzens und der Gefässe wird auch die mangelhafte Entwicklung der Kiemenfäden, welche allen Radiumlarven der ersten Gruppe eigentümlich ist, zusammenhängen. Da kein Blut in die Hautwucherungen der Kiemenregion hineingetrieben wird, fehlt eben auch der Anreiz zur Verlängerung und Verzweigung der Kiemenhöcker zu längeren und verzweigten, der Kiemenatmung dienenden Fäden. (Man vgl. Textfig. 2 a und b oder Taf. II, Fig. 7, 20, 23—25.)

Besser liegen die Verhältnisse in der zweiten Gruppe, in welcher ja überhaupt die Ausbildung aller Organe sich mehr der Norm nähert. Das Herz ist ein Schlauch von viel grösserem Umfang (Taf. VI, Fig. 6 und 10, h). Endotheliale Gefässröhren werden auf den Querschnitten in grösserer Anzahl, namentlich in der Umgebung von Gehirn und Rückenmark (Taf. VI, Fig. 1, 2 und 10, gf), in der Kiemengegend (Fig. 10) und in der Vorniere (Taf. VI, Fig. 8 und 9) angetroffen. In der Vorniere sind die Gefässe gewöhnlich zu ansehnlichen, von Endothel ausgekleideten Lakunen ausgeweitet (Taf. II, Fig. 8). Die Zahl der Blutkugeln scheint indessen auch hier eine geringere als bei normalen Tieren zu sein. In Fig. 6 und 10 liegen sie nur vereinzelt in der Herzhöhle, ebenso in den Blutgefässen (Fig. 1, 2 und 10). In grösseren Mengen zusammengehäuft werden sie häufig in den erweiterten

Gefäßen der Vorniere (Taf. VI, Fig. 8, blk) und in der Leibeshöhle wassersüchtiger Larven (Taf. VI, Fig. 9, blk) angetroffen. In diesen Fällen kann aber bemerkt werden, dass ihre Anhäufung immer nur in einer Körperseite vorkommt. Ohne Frage handelt es sich hier um eine Hypostase (Taf. VI, Fig. 8 und 9). Da die Radiumlarven, wie schon oft bemerkt, meist bewegungslos auf einer Körperseite liegen und die Aktion ihres Herzens wahrscheinlich auch eine schwache ist, senken sich die Blutkügelchen ihrer Schwere nach und häufen sich bei der Zirkulation allmählich an den tiefsten Stellen, besonders in den weiten Lakunen der nach unten gelegenen Vorniere an. Infolgedessen verarmen das Herz und die anderen Gefäße an Blutkügelchen. In die Leibeshöhle endlich ist das Blut wahrscheinlich dadurch gelangt, dass die dünne Endothelwand der überfüllten, weiten Blutlakunen in der Umgebung der Vorniere einreißt.

Bei stärkerer Vergrößerung untersucht zeigen die Blutkügelchen häufig zwei und noch mehr Kerne von verschiedener Grösse. Inwieweit aber anormale Verhältnisse bei der Blutbildung der Radiumtiere vorkommen, wurde nicht näher verfolgt.

#### **8. Vorniere, Darm, Mesodermsegmente, Muskulatur, Chorda und Gallertgewebe.**

Über die am Schluss noch zu besprechenden, in der Überschrift aufgeführten Organe und Gewebe ist nur wenig zu berichten. Sie bieten im Vergleich zur normalen Entwicklung keine oder nur geringfügige Abweichungen dar.

Stets fand ich in den Fällen, wo das ältere Stadium überhaupt erreicht wurde, den Vornierengang und die Vorniere (vn) gut entwickelt, auch wenn das Nervenrohr starke Degenerationserscheinungen wie in Fig. 7 (Taf. VI) zeigte. An den Vornierengängen, die von unveränderten, kubischen Drüsenzellen ausgekleidet werden, führen Nephrostomen in den oberen Abschnitt der Leibeshöhle (Taf. VI, Fig. 7, tr). Bei älteren Tieren (Taf. VI, Fig. 8 und 9) sind die Gefäße in der Vorniere, wie schon berichtet wurde, zu weiten Blutlakunen umgewandelt und auf der nach abwärts gekehrten Körperseite infolge der lateralen Ruhelage mit Blutkörperchen vollgefropft (Fig. 8, blk).

Im Darmraum werden bei stärker veränderten Embryonen der ersten Versuchsgruppe häufig zahlreiche abgestossene und

kugelig gewordene, vegetative Zellen gefunden, so in den Fig. 1, 2, 3 und 12 auf Taf. V. Eine Schnittserie durch eine 10 Tage alte Radiumlarve (Taf. VI, Fig. 8) zeigt die Leber wohlentwickelt, zusammengesetzt aus einem Netzwerk von Leberzylindern (lz), zwischen denen sich ein Netzwerk von Blutgefässen ausbreitet.

Die Mesodermsegmente werden im mittleren Keimblatt schon bei jungen Embryonen abgegliedert. Ob die erheblichen Längenunterschiede von Rumpf und Schwanz, welche die Radiumlarven in so auffälliger Weise im Vergleich zu den Kontrolltieren darbieten, von einer kleineren Zahl der Mesodermsegmente oder einer geringeren Grösse derselben abhängt, wurde nicht näher untersucht. Die aus ihrem Zellmaterial sich differenzierenden Muskelfasern sind aber offenbar nur in beschränkter Zahl angelegt und hauptsächlich nur zu beiden Seiten der Chorda; nach oben um das Rückenmark haben sich die Myotome nur mit wenigen Fasern ausgebreitet. Die Schwäche der Bewegungen auch bei älteren Tieren, wenn sie gereizt werden, wird, abgesehen von den Störungen in den nervösen Leitungsbahnen, auch von der mangelhaften Ausbildung der Muskulatur abhängen, sowohl was die Zahl der Fasern als die Differenzierung ihrer Fibrillen betrifft.

Die Chorda gehört zu den am besten entwickelten Organen, wenn wir von der Missbildung der Spina bifida absehen, wo sie wegen des verzögerten Urmundschlusses in zwei Hälften getrennt angelegt wird. Früh beginnen ihre Zellen durch Abscheidung von Flüssigkeit im Protoplasma blasig zu werden (Taf. V, Fig. 4, 6, 9, Taf. VI, Fig. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, ch).

Das Gallertgewebe ist in den Larven der zweiten Gruppe reichlich entwickelt mit verzweigten, sternförmigen Zellen, von denen einzelne schwarz pigmentiert werden. Es bietet nichts Abnormes dar (Taf. VI, Fig. 1, 2, 3, 6, 8—10). Bei stark pathologischen Larven der ersten Versuchsgruppe dagegen wurden auch im Gallertgewebe Zerfallserscheinungen beobachtet (Taf. V, Fig. 5, 6, 9, 12): Pigmentschollen, pyknotische Kerne anstatt verästelter kugeligter Zellen, das Protoplasma der Zellen zum Teil in Körnchen zerfallen.

#### 9. Das Blastocoel und die Leibeshöhle.

Die Keimblasenhöhle erhält sich bei den Radiumembryonen nicht selten noch in sehr späten Stadien, auf denen sich schon die meisten Organe gebildet haben. Dass sie am

3. Tag auf Schnittserien durch Embryonen mit Spina bifida gefunden wird, wurde bereits bei Besprechung dieser Missbildung hervorgehoben. Es sei daher an dieser Stelle nur auf die Fig. 7, 6 und 9 der Taf. IV, in denen man grössere und kleinere, mit abgestossenen Zellen erfüllte Reste derselben (bl) sieht, noch einmal hingewiesen.

Aber sogar später kann die Keimblasenhöhle bei 4 und 5 Tage alten Larven, bei denen Nervenrohr, Sinnesorgane, Herz usw. angelegt sind, nachgewiesen werden. Besonders bei Larven der Versuchsreihe S15 mit zwölfstündiger Bestrahlung der Samenfäden war dies der Fall. Schon bei äusserer Betrachtung der vier- und fünftägigen Larven ist die Herzgegend des Rumpfes, an welcher das Feld mit Epidermiszotten liegt, in auffallender Weise aufgetrieben (Taf. II, Fig. 27, Textfig. 13, Seite 64). Ursprünglich glaubte ich, dass die Ursache der Auftreibung in einer früh und sehr stark auftretenden Bauchwassersucht zu suchen sei. Schnittserien belehrten mich eines besseren. Denn an ihnen sah ich, wie Fig. 5 auf Taf. VI lehrt, unter der Leibeshöhle (lh), in der das Herz (h) liegt, und von ihr durch eine dünne Scheidewand, das Bauchfell, abgetrennt, eine zweite Höhle (bl), die nach aussen einzig und allein durch die mit Exkreszenzen bedeckte Epidermis abgeschlossen wird. Dieselbe kann nichts anderes als ein Rest der Keimblasenhöhle sein, die sich noch auf so späten Stadien erhalten hat. In ihr finden sich sogar auch jetzt noch viele isolierte, kugelige, animale und vegetative Zellen, die ich schon bei früherer Gelegenheit als einen gewöhnlichen Befund im Blastocoel von Radiumeiern (Taf. IV, Fig. 7, bl, Textfig. 1 auf Seite 17) beschrieben habe.

Zu einer noch eigentümlicheren Erscheinung kann es infolge des Fortbestandes der Keimblasenhöhle bei manchen Larven kommen. Wie bei den Endstadien der Gastrulation in vielen Fällen die Urdarmhöhle durch Einreissen einer Scheidewand von Dotterzellen mit dem Rest des Blastocoels verschmilzt und ihn zu ihrer Vergrösserung direkt mit verwendet (vgl. die Durchschnitte in den Fig. 116 und 117 von Hertwig, Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte [IX. Auflage]), so kann etwas Entsprechendes auch bei älteren Radiumlarven eintreten. Die Darmhöhle setzt sich durch Auseinanderweichen der Dotterzellen, an einer Stelle, wo das mittlere Keimblatt um die Dottermasse anormalerweise nicht ganz



herumgewachsen ist, mit dem Rest der noch erhalten gebliebenen Keimblasenhöhle in direkte Verbindung. So kommt der öfters beobachtete Befund zustande, der in Fig. 11 der Taf. VI von dem Taf. II, Fig. 29 abgebildeten Embryo dargestellt ist. Hinter der Herzgegend findet sich ein Hohlraum, der nach oben die Darmhöhle (dh), nach unten das Blastocoel (bl) repräsentiert, das nur durch die zottige Epidermis nach aussen abgeschlossen ist. Bei dieser, soviel ich weiss, noch niemals beobachteten Anomalie dient eine Strecke der Epidermis in der Bauchgegend direkt zum Verschluss des Darmrohrs. Zu ihrem Zustandekommen sind drei Entwicklungshemmungen erforderlich: 1. der lange Fortbestand der Keimblasenhöhle, 2. die unterbliebene, nachträgliche Vereinigung der links und rechts gelegenen, vegetativen Zellen der nach unten getrennten Dottermasse, 3. die mangelhafte Entwicklung des mittleren Keimblattes, welches sich in einem ventralen Bezirk nicht als trennende Schicht zwischen Dotterzellen und Ektoderm hineingeschoben hat.

Eine wohl nie fehlende Begleiterscheinung in der Entwicklung der Radiumlarven ist die Ausbildung von Wassersucht, welche schon oft in den ersten Tagen ihrem Körper ein aufgetriebenes Aussehen verleiht. Für gewöhnlich sammelt sich das Wasser in der Bauchhöhle an. Gelegentlich wurde aber auch eine Ausdehnung der Darmhöhle durch Flüssigkeit beobachtet und zwar bei Eiern, die der ersten Gruppe der Experimente angehörten und sehr früh wassersüchtig wurden. Ein derartiger Fall ist auf Taf. II, Fig. 14 abgebildet. Der zur Versuchsserie S<sup>13</sup> (30 Minuten lange Bestrahlung der Samenfäden) gehörige Embryo ist 5 Tage alt, aber trotzdem noch rund wie eine Kugel. Nur an den zwei Haftnäpfen ist das Kopfende unterscheidbar, der Schwanz ragt an der entgegengesetzten Kugel- fläche wie ein kurzes Steuer hervor. An der Rückenfläche der Kugel sind Nervenrohr und Chorda ausgebildet; am Nervenrohr haben sich sogar die Augenblasen (au) ausgestülpt und wie der Querschnitt (Fig. 3, Taf. V) lehrt, zum Becher umgewandelt, in dessen Höhlung auch bereits ein Linsensäckchen (l) eingeschlossen ist. Der Darm ist zu einer grossen Blase umgewandelt, in deren Flüssigkeit zahlreiche isolierte und kugelige Dotterzellen zerstreut sind. Andere vegetative Zellen bilden in dünner Schicht die Wandung.



Wie gesagt, sind derartige Fälle Seltenheiten; das Gewöhnliche ist die schon vom 4. oder 5. Tag an beginnende Ansammlung von Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Sie ist namentlich für die zweite Gruppe der Experimente charakteristisch und erreicht hier auch den höchsten Grad, weil die Larven die längste Zeit am Leben erhalten werden können und 2 Wochen, eventuell noch älter, werden. Die Wassersucht nimmt aber gewöhnlich bis zum Absterben der Tiere von Tag zu Tag zu. Sie beginnt in der Herzgegend. Wie stark schon bei 6 Tage alten Larven die Leibeshöhle aufgetrieben sein kann, lehrt in schöner Weise der in Fig. 9 (Taf. V) wiedergegebene Durchschnitt der in Textfig. 2a, Seite 20 abgebildeten Radiumlarve. Die durchscheinende, im Leben prall gespannte Rumpfwand besteht aus zwei sehr dünnen Zellenblättern, der Epidermis und dem zu einer feinen Endothelmembran gewordenen Hautfaserblatt. Infolge dieser Auftreibung der Leibeshöhle grenzen sich Kopf und Rumpf nicht mehr wie bei normalen Tieren, die daher auch viel schlanker sind, durch eine Einschnürung gegeneinander ab. Beide haben zusammen die Form einer Tonne, an welche sich nach hinten der kurze Schwanz ansetzt. Eine derartige Beschaffenheit zeigen namentlich die Radiumlarven, welche in der Textfig. 2a und in den Fig. 13, 22, 23, 35 (Taf. II), sowie in den Fig. 1, 3, 4, 15, 22 (Taf. III) aus verschiedenen Versuchsreihen abgebildet sind. Vergleiche hierzu auch die Querschnitte in den Fig. 6 und 7 auf Taf. VI, dort durch die Herzgegend, hier durch die Vornierengegend.

Bei noch älteren Tieren bilden schliesslich Kopf und Rumpf zusammen infolge der weiter fortgeschrittenen Wassersucht eine kugelige Blase, durch deren durchscheinende Wand man das jetzt in Windungen gelegte Darmrohr durchschimmern sieht. Oft erscheint der vom Flossensaum umschlossene Schwanz, wenn er im Wachstum sehr zurückgeblieben ist, nur als ein kurzes Anhängsel an der Blase (Taf. III, Fig. 8, 21, 17). Dass bei diesem hohen Grad von Wassersucht die Radiumlarven, die schon an und für sich nur schwache und ungeordnete Kontraktionen ausführen können, noch unbeweglicher gemacht werden und fast wie tot am Boden des Gefässes liegen bleiben, ist leicht verständlich. Durch welche Ursachen bei den Radiumlarven die Wassersucht hervorgerufen wird, darüber kann ich auch nicht eine Vermutung äussern. Eine Abnahme derselben in späteren

Entwicklungsstadien wurde niemals beobachtet, vielmehr war das Gegenteil der Fall.

Hiermit habe ich wohl die am meisten auffälligen Erscheinungen besprochen, welche durch die Radiumkrankheit einer oder beider Keimzellen in der Entwicklung der Froscheier hervorgerufen werden. Ich kann somit den experimentellen und beschreibenden Abschnitt schliessen, um zum allgemeinen und theoretischen Teil überzugehen.

## II. Theoretischer Teil.

### Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.

Wie uns der erste Teil dieser Abhandlung gelehrt hat, ist in den vom Radiumbromid ausgehenden  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahlen ein ausserordentlich wirksames Mittel gegeben, durch welches es möglich ist, die Geschlechtsprodukte in ihrer Constitution dauernd und erheblich zu verändern, ohne sie abzutöten und ohne ihre Entwicklungsfähigkeit für eine mehr oder minder lang bemessene Zeit aufzuheben. Worin diese Veränderung besteht, ist direkt nicht zu erkennen. Bestrahlte Eier und bestrahlte Samenfäden sehen, auch bei stärkster Vergrösserung untersucht, genau so aus, als ob sie nicht bestrahlt worden wären. Die Samenfäden bewegen sich wie normale und befruchten das Ei. Es liegen also die durch die Radiumbestrahlung in der Konstitution der Geschlechtsprodukte hervorgerufenen Veränderungen auf ultramikroskopischem Gebiet. Dass solche aber eingetreten sein müssen, lässt sich auf einem indirekten Weg erkennen, nämlich an den Abweichungen, welche die Entwicklung bestrahlter Keimzellen im Vergleich zu normalen darbieten. Der Entwicklungsprozess lässt sich so als ein Maßstab für die Beurteilung der in den Keimzellen hervorgerufenen Radiumwirkung verwerten.

Die Abweichungen von der Norm liefern ein sehr vielgestaltiges Bild und äussern sich teils in zeitlichen, teils in örtlichen Veränderungen des Entwicklungsprozesses.

Was die zeitlichen Veränderungen betrifft, so hat die Radiumbestrahlung der Keime je nach ihrer Dauer und Intensität stets eine geringere oder grössere Verlangsamung der Entwicklung zur Folge. Beim Froschei tritt dieselbe zwar nicht sofort hervor, wie es bei Erniedrigung und Erhöhung der

Temperatur, die momentan wirkt, der Fall ist. Nach Radiumbestrahlung erfolgen die ersten Teilungen zur gleichen Zeit wie bei den Kontrolleiern, aber am zweiten und dritten Tag lässt sich die Verzögerung in der Entwicklung, die wohl auch mit einer langsameren Vermehrung der Zellen Hand in Hand gehen wird, immer deutlicher feststellen. Die Gastrulation beginnt etwas später und nimmt auch in den Fällen, in denen sie normal bleibt, einen langsameren Verlauf, wie sich an dem Verschluss des Blastoporus, besonders in der Grösse des Dotterpfropfs im Vergleich zu den Kontrolleiern, erkennen lässt. Ebenso bleiben die anderen Entwicklungsprozesse, Bildung der Medullarrinne und ihre Umwandlung zum Rohr, die Streckung der Embryonen, das Hervorwachsen der Kiemen zurück. Die Radiumembryonen fallen daher ausnahmslos, wenn sie längere Zeit am Leben bleiben, auffallend viel kleiner als die normalen Tiere aus. Besonders wird der Schwanzteil des Körpers erheblich kürzer. Ein Blick auf die zahlreichen Abbildungen und ein Vergleich der gleich-alterigen bestrahlten und normalen Kontrolltiere lässt diese Unterschiede an den einzelnen Tagen der Entwicklung auf das deutlichste hervortreten. Radiumembryonen machen daher den Eindruck von verkümmerten Tieren. (Man vergleiche die Textfig. 8a und b [Seite 33], 11 und 12 [Seite 60], 14a und b [Seite 66] oder Taf. II, Fig. 27 und 28, 30 und 31, 33 und 37, 36 und 38. Taf. III, Fig. 15 und 16 etc.)

Zwischen Wärme- und Radiumstrahlen besteht ferner in ihrer Einwirkung auf die lebende Substanz ein fundamentaler Unterschied noch darin, dass die ersteren, so lange die physiologischen Grenzen nicht überschritten werden, keine Nachwirkung von nennenswerter Dauer hinterlassen. Die Radiumstrahlung dagegen wirkt noch lange Zeit, nachdem sie aufgehört hat, nach; ja sie macht sich sogar später in einer viel mehr auffälligen und störenden Weise als am Anfang geltend. Durch die Radiumstrahlung müssen daher Veränderungen in der Konstitution des Keimes hervorgerufen werden, die entweder von Dauer sind oder nur zum Teil und sehr allmählich wieder rückgängig gemacht werden können. Ferner üben dieselben ohne Frage auf die Natur der lebenden Substanz einen direkt schädlichen Einfluss aus. Dies äussert sich nicht nur in der Verlangsamung der Zellteilungen, in der geringeren Grösse und Verkümmern der

Embryonen, sondern schliesslich auch darin, dass die Nachwirkungen der Radiumbestrahlung der Keimzellen zum Stillstand des Entwicklungsprozesses und zum Tod der Radiumtiere führen. Ihr Tod tritt, sowie ein gewisses Maximum der Radiumwirkung überschritten wird, entweder früher oder später je nach dem Grad der vorgenommenen Bestrahlung ein, trotzdem der Entwicklungsprozess scheinbar in ganz normaler Weise längere Zeit verlaufen ist.

So wird bei besonders intensiver Bestrahlung die Entwicklung schon auf dem Keimblasenstadium gehemmt. Dem Stillstand folgt dann aber bald der Radiumtod nach, gleichwie ein höherer Grad der Wärme- oder Kältestarre, der nicht mehr rückgängig gemacht werden kann, in den Wärme- oder Kältetod der Zelle übergeht!

Bei geringeren Graden der Radiumschädigung treten die Hemmungserscheinungen auf entsprechend späteren Stadien der Entwicklung ein; sie machen sich geltend entweder während der Gastrulation, oder bei der Entwicklung des Nervenrohrs oder in Stadien, in denen die Bildung der Organe und die Differenzierung im Gewebe schon grosse Fortschritte gemacht hat. In diesen Fällen wird die schädliche Wirkung der Radiumstrahlung immer mehr auf einzelne Organe und Bezirke lokalisiert.

Viel mannigfaltiger und interessanter als die zeitlichen sind die durch Radiumstrahlung im Entwicklungsprozess des Froscheies hervorgerufenen örtlichen Veränderungen, zu deren zusammenfassender Darstellung ich jetzt übergehe.

Je nach der Stärke und Dauer der Radiumstrahlung treten die Veränderungen auf jüngeren oder älteren Stadien des Entwicklungsprozesses hervor. Die Folge davon ist die Entstehung so zahlreicher und verschiedenartiger Monstrositäten, dass man bei richtiger Variation der Versuche bald in den Besitz einer reichen pathologischen Sammlung gelangen kann. Da die Veränderungen pathologische sind und in der Regel überhaupt nicht wieder zur Norm zurückgeführt werden können, habe ich wohl mit Recht den durch Bestrahlung der Keime hervorgerufenen Zustand als eine Radiumkrankheit derselben bezeichnet. Daher kann ich meine Aufgabe jetzt auch dahin präzisieren, einen kurzen Überblick über die Erscheinungen und Symptome der Radiumkrankheit tierischer Keimzellen zu geben, wie sie im Verlauf des Entwicklungsprozesses beobachtet werden können.

Befruchtete Eier, die in dieser oder jener Weise die Radiumwirkung erfahren haben, also der A-, B-, C- oder D-Reihe zuzurechnen sind, liefern durch den Furchungsprozess Generationen von Zellen, welche in geringerem oder höherem Grade radiumkrank sind.

Man erkennt dies an folgenden Zeichen. Einzelne Zellen, die stärker geschädigt sind als die übrigen, lösen sich aus dem Verband mit den lebenskräftigeren Elementen los und werden nach aussen oder in innere Hohlräume (Keimblasenhöhle, Zentralkanal des Rückenmarks und Ventrikel des Gehirns, Darmrohr und Leibeshöhle, Hörbläschen, Zwischenraum des Augenbeckers etc.) ausgestossen. Die geschädigten Zellen ziehen sich wie gelähmt zur Kugel zusammen und können in diesem Zustand längere Zeit verharren, ehe sie vollständig abzusterben und zu zerfallen beginnen. Auf späteren Stadien des Furchungsprozesses und während der Bildung der Keimblase geraten kranke animale und vegetative Zellen in die Keimblasenhöhle (Taf. IV, Fig. 7, Textfig. 1, Seite 17). Mit der Gastrulation ist je nach dem Grad der Radiumwirkung eine geringere oder grössere Entleerung von Dotterzellen in den perivitellinen Raum verbunden, hauptsächlich wohl begünstigt durch die Materialverschiebungen, in denen sich die Gastrulation äussert (Textfig. 6 [Seite 32] und 9 [Seite 54]). Bei höheren Graden kann der perivitelline Raum so getrübt werden, dass der Embryo durch die Trübung teilweise verdeckt wird. Besonders tritt dies ein, wenn der Embryo sich weiter entwickelt hat, auf dem Ektoderm Flimmern entwickelt, durch die Flimmerbewegung die ausgestossenen Dotterbrocken zerkleinert und als feinkörnige Masse in der Flüssigkeit überall verteilt werden.

Wenn sich das Nervenrohr gebildet hat, können bei weiterer Differenzierung desselben fortwährend einzelne radiumkranke Zellen aus dem normalen Verbande ausgestossen werden, so dass sie dann in den Ventrikeln, in der Augenblase, im Zentralkanal bei mikroskopischer Untersuchung aufgefunden werden (Taf. V, Fig. 1, 2, 4, 5, 6, 12, Taf. VI, Fig. 1, 2, 3, 7, 10). Auffällig ist die ausserordentlich starke Pigmentierung, welche ein grosser Teil von ihnen zeigt. Seltener werden in der Endolympe des Hörbläschens losgetrennte Zellen gefunden. Häufiger dagegen ist wieder das Darmrohr mit isolierten vegetativen Zellen erfüllt (Taf. V, Fig. 1, 2, 3). Die im Verband gebliebenen und weniger



geschädigten Zellen können auch nach dieser Ausstossung sich zu vermehren, in die einzelnen Organe zu sondern und sich histologisch zu differenzieren fortfahren.

Neben der Ausstossung kommt aber zweitens auch noch ein Untergang radiumkranker Zellen innerhalb des geweblichen Verbandes und zwar besonders bei geringeren Graden der Schädigung und auf späteren Stadien der embryonalen Entwicklung vor. Er wird bei mikroskopischer Untersuchung an den charakteristischen Veränderungen des Zellkerns erkannt, welche die pathologischen Anatomen als Karyorhexis und als Pyknose zu bezeichnen pflegen. Anstatt der normalen Kerne, die ein feines Kerngerüst, einen oder mehrere kleine Nucleoli besitzen und sich in Boraxcarmin nur schwach färben, trifft man auf Formen, wie sie dem Zerfall vorausgehen. Entweder hat sich das Chromatin als eine stark färbbare, homogene Kugelschale, meist nur als eine Kalotte der Kernmembran angelagert, oder der Kern ist ganz zusammengeschrumpft auf ein kleines, kompaktes und homogenes Kügelchen, das bei Färbung in Boraxcarmin durch seine rote Färbung aus dem normalen Gewebe hervorleuchtet. Besonders häufig werden derartige, in Nekrobiose befindliche Kerne in der Wand des Gehirns und Rückenmarks auf späteren Stadien ihrer Entwicklung gefunden, zu einer Zeit, wo sich schon ein Randschleier von Neurofibrillen bald dünner bald dicker differenziert hat (Taf. VI, Fig. 1). Entweder werden die Chromatinkügelchen nur hie und da ganz vereinzelt aufgefunden, oder sie liegen in grösserer Zahl nesterweise beisammen. Dabei können Gehirn und Rückenmark in manchen Fällen in formaler Hinsicht ganz gut entwickelt, in anderer wieder abnorm gestaltet sein. Minder zahlreich und seltener werden pyknotische Kerne in der Retina und im dicken Epithel der Riechsäckchen beobachtet. Bei stark monströsen, auf niedriger Entwicklungsstufe stehenden Larven, die vom Absterben wohl nicht weit entfernt waren, finden sie sich auch im Gallertgewebe, zuweilen sogar sehr zahlreich vor. Dagegen werden sie gewöhnlich in der Epidermis, in der Linse, in den vegetativen Zellen des Darms, in der Wand der Hörbläschen, in der Chorda und im Epithel der Drüsenkanälchen der Urniere vermisst. Diese Organe und Gewebe bieten in jeder Hinsicht ein Aussehen dar, als ob sie von der Radiumkrankheit am wenigsten angegriffen würden.



Je nach der Stärke der Radiumwirkung nehmen die einzelnen Stadien des Entwicklungsprozesses einen abnormen Verlauf. Bei der grössten Schädigung, die ich in besonderen Experimenten erreicht habe, verliert die Keimblase die Fähigkeit zur Gastrulation; sie bleibt auf diesem Stadium stehen, verändert sich tagelang nicht, bis sie abstirbt und zerfällt, oder sie zeigt zuweilen noch einen schwachen Ansatz zu einer unregelmässigen Rinnenbildung (Textfig. 1, Seite 17).

Als ein kritisches Stadium erster Ordnung muss die Gastrulation bezeichnet werden. Sie ist von der Art der vorausgegangenen Bestrahlung in hervorragender Weise abhängig und zeigt ihr entsprechend mehrere Abnormitäten des Verlaufs, die für das weitere Schicksal der Keime, für ihren früher oder später eintretenden Tod, für das Zustandekommen eigentümlicher Monstrositäten von grundlegender Bedeutung sind. Das Stadium der Gastrulation ist daher in vorzüglicher Weise geeignet, in die Schwere der Radiumerkrankung einen Einblick zu gewähren. Beim höchsten Grad der Störung entwickelt sich ein ringförmiger Blastoporus, von einer Weite, dass sein Durchmesser nur wenig hinter demjenigen des ganzen Eies zurückbleibt. Fast die ganze vegetative Halbkugel wird zu einem Riesendotterpfropf umgewandelt, der, infolge des Ausbleibens des Umwachsungsprozesses und mangelhafter Invagination, als gewölbter Hügel weit aus dem Urmund hervorragt (Taf. I. Fig. 1—10, 15, 16, 36). Auf diese Weise entsteht ein ausserordentlich auffallender Gegensatz zu den Kontrolleiern, deren ganze Oberfläche durch Aufnahme des Dotters in die Urdarmhöhle bis auf den punktförmig gewordenen weissen Dotterpfropf schwarz geworden ist.

Bei gewissen Experimenten hört die Weiterentwicklung derartig veränderter Eier so gut wie ganz auf; unter Ausstossung vegetativer Zellen und Dotterplättchen, unter zunehmender Trübung des perivitellinen Raums tritt der allmähliche Zerfall ein. Derartige Kulturen sehen, wie ich mich schon im experimentellen Teil ausdrückte, wie vergiftet aus. Wenn aber auch in günstigeren Fällen nach einem derartig abnormen Beginn der Gastrulation die Entwicklung noch zwei oder mehr Tage ihren Fortgang nimmt, so führt sie stets zu mannigfach gestalteten Monstrositäten, die sich unter dem Begriff der Spina bifida zusammenfassen lassen. Der Dotterpfropf bleibt mehr oder

minder frei in der Rückengegend auch am dritten, vierten und fünften Tag liegen, weil die Urmundränder nicht von vorn nach hinten untereinander verwachsen. Indem dieselben aber sich trotzdem weiter differenzieren und die Organe, die aus ihrem Zellenmaterial ihren Ursprung nehmen müssen, zu bilden beginnen, entstehen im Anschluss an den vorderen Bezirk der Hirnplatte, der als unpaare Anlage seinen Ursprung auf das Ektoderm vor der vorderen Urmundlippe zurückführt, zwei halbe Medullarplatten und eine linke und eine rechte Chorda (Taf. I, Fig. 11, 32—34, 21—24, 27). Wenn auch die Verwachsung der beiden Schwanzknospen ausbleibt, was ziemlich häufig vorkommt, so wachsen zwei getrennte Schwanzhälften als Fortsätze nach hinten hervor (Taf. II, Fig. 4 und 6). Je nach der Schädigung des Zellenmaterials sterben diese Monstrositäten auf verschiedenen Stadien ihrer Weiterentwicklung ab. Bei Erreichung eines höheren Alters nehmen die Larven gewöhnlich die Form eines Halbrings an, indem Kopf- und Schwanzende über die Rückengegend senkrecht aufgerichtet sind (Taf. II, Fig. 13).

Wie schon mehrfach erwähnt wurde, ist bei den Radiumembryonen das Zellenmaterial nicht überall gleichmässig geschädigt. Hieraus erklärt sich bei den in grosser Zahl beobachteten *Spinae bifidae* das ziemlich häufige Vorkommen von Hemiembryonen. Während auf einer Seite der Urmundrand mit stärker geschädigtem Zellenmaterial sich fortzuentwickeln aufhört, wird er auf der entgegengesetzten Seite zellreicher, sondert sich in eine halbe Medullarplatte, Chorda und Mesodermsegmente, mit einem Worte, wandelt sich in einen Halbembryo um, dessen ergänzende Hälfte unentwickelt bleibt (Taf. IV, Fig. 5, 6 und 9).

Von den abnormen Gastrulae mit Riesendotterpfropf führen zahlreiche Übergänge zu den normalen Bildungen über. Sie entstehen dadurch, dass die vegetative Eihälfte in verschiedenem Maße von den Urmundlippen von vorn und seitwärts überwachsen wird. Der entsprechend kleiner ausfallende Dotterpfropf kommt infolgedessen mehr an das hintere Ende des Embryo zu liegen (Taf. I, Fig. 13, 18, 26, 31). Wenn auch hier der Urmund noch in grösserer Ausdehnung offen bleibt und einen Pfropf von mittlerer Grösse einschliesst, so kommt es doch jetzt gewöhnlich nicht mehr zur Entstehung einer *Spina bifida*, sondern nur zu einer abnormen Gestaltung des Schwanzendes. Alles in allem

genommen bietet somit der Verlauf der Gastrulation bei Radiumbestrahlung der Keimzellen ein sehr verschiedenartiges Bild dar, aus dem man wohl die Schwere der Radiumschädigung ablesen und eine ungefähre Prognose für den weiteren Verlauf der Entwicklung stellen kann.

Wenn die Gastrulation noch in relativ normaler Weise zustande gekommen ist, dann wird wieder die Entwicklung des Nervenrohrs der Ausgangspunkt für manche neue Störungen. Oft treten schon an der Nervenrinne Zerfallserscheinungen auf, indem an der Hirnplatte, oder mehr rückwärts die oberflächlichen Zellen ihren festen Zusammenhang verlieren und kugelig werden. An derart veränderten Stellen unterbleibt nun der Verschluss zum Rohr. Anencephalie tritt ein (Taf. II, Fig. 2, 3, 10, Taf. V, Fig. 10 und 11). Wenn ein entsprechender Zerfall erst nach Verschluss des Rohres beginnt, dann füllen sich Ventrikel und Zentralkanal mit ausgestossenen und kugelig gewordenen Zellen, sowie mit ihren Zerfallsprodukten. Da die äusserste Epithelschicht am längsten intakt bleibt, entsteht ein dünnwandiges, mit Detritus erfülltes Epithelrohr, das in extremen Fällen die Fähigkeit zu weiterer Differenzierung verloren hat (Taf. V, Fig. 2, 4, 5, 6, 12, Taf. VI, Fig. 7). In leichteren Fällen dagegen, in denen eine geringere Neigung zum Zerfall besteht, daher weniger Zellen in den inneren Hohlraum abgelöst worden sind, beginnt das Epithelrohr sich auf der äusseren Fläche mit einer dünnen Schicht von Nervenfibrillen zu bedecken (Taf. V, Fig. 9, 13). Von hier finden sich alle möglichen Übergänge zum normalen Gestaltungsprozess von Hirn und Rückenmark. Selten aber wird man eine leidlich gut entwickelte und älter gewordene Radiumlarve antreffen, an welcher bei mikroskopischer Untersuchung des Zentralnervensystems nicht an dieser oder jener Stelle pathologische Veränderungen verschiedener Art zu beobachten wären, teils in der gröberen Form, teils in der feineren Struktur: Schwund der zentralen Höhle (Taf. VI, Fig. 8), unregelmässige Verteilung der Nervenfibrillen in der Wand des Hirns, Nester pyknotischer Kerne, grössere Pigmentschollen, vereinzelte ausgestossene Zellen in den Ventrikeln und im Zentralkanal (Taf. VI, Fig. 1, 6, 10).

Nächst dem Zentralnervensystem, das unter allen Organen bei älteren Radiumlarven am häufigsten und stärksten von Störungen ergriffen ist, leidet unter der Radiumkrankheit der

Keimzellen am meisten die Entwicklung des Herzens und die Blutbildung. Bei stärker pathologischen Larven stellt das Herz (h) nur ein sehr enges Endothelrohr dar, das unter dem Schlundrohr in die Leibeshöhle vorspringt (Taf. V, Fig. 9, Taf. VI, Fig. 4). In ihm wie in den kaum nachweisbaren Blutgefässen werden nur selten vereinzelte Blutkugeln beobachtet. Mit der geringen Entwicklung des Herzens und der Gefässe wird die Verkümmern der äusseren Kiemen, die für die Radiumlarven ebenfalls charakteristisch ist (Taf. II, Fig. 20, 22, 23–25, Taf. III, Fig. 5 und 15), in ursächlichem Zusammenhang stehen; denn mit der mangelhaften Zirkulation fällt das Hauptmoment weg, welches die weitere Verästelung der Kiemenzotten zu Büscheln veranlasst.

Bei besser entwickelten Radiumlarven wird zwar das Herz grösser und blutreicher, die Gefässe zahlreicher; die Herzaktion muss aber eine schwache sein, da man bei Abtötung der Larven, die auf dem Grund des Zuchtgefässes meist unbeweglich liegen, fast stets die Gefässe der einen, also wahrscheinlich der dem Boden zugekehrten Körperseite, mit Blutkugeln gefüllt, die entgegengesetzten fast frei von ihnen findet (Taf. VI, Fig. 8 und 9, blk). Auf späteren Stadien ist die Umwandlung der Blutgefässe in weite Lakunen auffallend, die namentlich in der Umgebung der Vornierenkanälchen und des Gehirns Platz greift. Damit mögen die Blutergüsse in die Leibeshöhle wohl zusammenhängen, welche bei älteren und stark wassersüchtig gewordenen Radiumlarven fast stets beobachtet werden (Taf. VI, Fig. 9, blk).

Auffällig ist bei radiumkranken Tieren die Neigung der Haut zu Wucherungen. Ihr Sitz ist ausschliesslich die Epidermis. Das Gallertgewebe bleibt dabei unbeteiligt. Während die gewöhnliche Larvenepidermis aus zwei Zellenlagen, einer Grundsicht und einer gewöhnlich stärker pigmentierten Deckschicht zusammengesetzt ist und eine gleichmässig dünne Lamelle mit glatter Oberfläche darstellt, wird sie der Sitz pathologischer Wucherungen, durch welche teils warzige Epithelgeschwülste, teils dünne und lange, schwach verästelte, zottige Exkreszenzen gebildet werden. In den ersteren kann die Epidermis im Vergleich zur normalen Beschaffenheit um das fünf- bis zehnfache an Dicke zunehmen (Taf. IV, Fig. 7, Taf. V, Fig. 7). Dabei findet eine Lockerung im Zusammenhang der Zellen statt, indem in der Tiefe einzelne Elemente sich zu einer Kugel zusammenziehen und in Spalträume (sp) der Epidermis zu liegen kommen, in

ähnlicher Weise, wie dies auch bei manchen Formen epidermoidaler Erkrankung in der menschlichen Haut beobachtet wird. Die zottigen Exkreszenzen (Taf. IV, Fig. 9, Taf. VI, Fig. 6 und 11, z) sind meist der Ort reichlicher Pigmentablagerung. Für ihre Entstehung gibt es gewisse Prädispositionsstellen, wie die Bauchhaut in der Gegend des Herzens und die Umgebung des Afters (Taf. II, Fig. 32, 33, 34, 35, 36).

Eine wichtige Rolle im Bild der Radiumkrankheit spielt das Auftreten von Wassersucht, die wohl in keinem Fall ganz fehlt. Sie beginnt sich oft schon sehr früh einzustellen, wenn nach beendeter Gastrulation die Embryonen sich strecken und den Kopfhöcker und das Schwanzende entwickeln. Sie beginnt in dem Teil der Leibeshöhle, der den Herzschlauch einschliesst. Die Bauchhaut wird hier bruchsackartig nach aussen vorgetrieben, infolge der sich hier ansammelnden Flüssigkeit, sie wird immer dünner und durchsichtiger (Taf. V, Fig. 9, Taf. VI, Fig. 6, 7). Die Wassersucht erreicht häufig in späteren Stadien einen so hohen Grad, dass der Bauch zu einer kugeligen Blase, zu einem Ballon oder einer Tonne, aufgetrieben ist, an welchem der verkümmerte Schwanz als relativ kleines Anhängsel ansitzt (Taf. III, Fig. 1, 21, 22, 8, 17 etc.). Die Grenze zwischen Kopf und Rumpf wird schon früh verwischt; die Bauchwand ist zu einer ausserordentlich dünnen, ganz durchsichtigen Lamelle ausgedehnt, so dass man den Darmschlauch hindurchschimmern sieht. Wodurch die so auffällige und konstante Wassersucht hervorgerufen wird, ob sie z. B. mit der mangelhaften Blutzirkulation zusammenhängt, dürfte wohl kaum festzustellen sein.

Alle übrigen Organe werden weniger von pathologischen Veränderungen betroffen. Überhaupt ist es auffällig, dass bei den radiumkranken Embryonen und Larven, trotzdem mehr oder weniger zahlreiche Zellen absterben, entleert werden oder im Gewebe durch Nekrobiose zerfallen, doch alle Entwicklungsprozesse in einer der Norm sich nähernden Weise ununterbrochen vorwärts gehen, bis Gewebeerfall, der meist an einer Stelle beginnt, den Tod herbeiführt. In der äusseren Haut entstehen wohl ausnahmslos zwei Haftenäpfe, aus dem Hirnrohr stülpen sich die Augenblasen aus und wandeln sich zum Becher um, der auch eine Linse erhält, sofern die ausgestülpte Blase die Epidermis erreicht hat. An zwei Stellen senkt sich die Epidermis zu den



dickwandigen Riechgrübchen ein. Nur in sehr wenigen Fällen starker Degeneration werden bei entsprechend alten Larven die Gehörbläschen vermisst, sonst treten sie regelmässig zur rechten Zeit auf und beginnen sich auch durch Einschnürung und Ausstülpung in die einzelnen Abschnitte des Labyrinths umzuwandeln. Von der Spina bifida abgesehen, gehört die Chorda zu den Organen, die von den pathologischen Prozessen unberührt bleiben und deren Zellen bald eine vakuolige Beschaffenheit anzunehmen beginnen. Das Gallertgewebe entwickelt sich, und wenn die Larven ein entsprechendes Alter erreichen, beginnen sich in ihm auch die knorpeligen Skeletteile zu differenzieren, z. B. im Kopf die Visceralbögen. Frühzeitig werden die Mesodermsegmente angelegt und nehmen an Zahl fortwährend zu; selbst bei so hochgradigen Missbildungen wie den in Fig. 3 (Taf. IV) abgebildeten Spinae bifidae werden sie in den Schwanzhälften, auch in der Hälfte, in der sich keine halbe Medullarplatte differenziert hat, nicht vermisst. Dass ihre Zahl hinter der Norm zurückbleibt, könnte in Anbetracht der Kleinheit der Radiumlarven vermutet werden; eine Feststellung dieses Verhältnisses wurde nicht versucht. Die Frage bleibt daher eine offene, da die Kleinheit der Larven auch auf einer geringeren Grösse der einzelnen Mesodermsegmente beruhen könnte. Bei älteren Larven erfolgt ihre Differenzierung in quergestreifte Muskelfasern, die zu beiden Seiten von Chorda und Rückenmark, wenn auch in etwas geringerer Zahl, stets vorgefunden werden (Taf. VI, Fig. 8, 9, 10, mp).

Zu den vollständig normal ausgebildeten Organen gehören auch die Vornieren mit dem Vornierengang. Die Vornierenkanälchen mit ihren regelmässig kubischen Epithelzellen münden durch weite Flimmertrichter in die Leibeshöhle, wie an Schnittserien durch Larven mit Bauchwassersucht schön zu sehen ist (Taf. VI, Fig. 7, tr, 8 und 9, vn). Am Darmrohr ist auf späteren Stadien eine Leber entwickelt, zusammengesetzt aus Leberzylindern, die zu dem bekannten Netzwerk untereinander verbunden sind (Taf. VI, Fig. 8, lz). Schliesslich wäre noch kurz eine Entwicklungshemmung hervorzuheben, die nicht selten an Radiumkeimen beobachtet wird. Ich meine den langen Fortbestand der Keimblasenhöhle. Nicht nur wird ein grosser Rest derselben in älteren Becherlarven neben dem Urdarm vorgefunden, sondern konnte sogar bei gestreckten und ausgeschlüpften Larven in



einzelnen Fällen beobachtet werden. Er bildet dann in der Gegend hinter dem Herzen einen von der Leibeshöhle durch eine dünne Scheidewand getrennten Hohlraum, in welchem sich die früher erwähnten ausgestossenen Zellen finden (Taf. VI, Fig. 5, bl). Seine äussere Wand ist einzig und allein ein Bezirk der Epidermis, der sich häufig durch die früher beschriebene Zottenbildung auszeichnet. Zuweilen kann der vom Blastocoel abstammende Raum mit der Darmhöhle nachträglich in Verbindung treten, in ähnlicher Weise, wie bei manchen Formen der Gastrulation der Urdarm durch Zerreißen einer dünnen Scheidewand von Dotterzellen das Blastocoel in sich aufnimmt (Taf. VI, Fig. 11). So erklärt sich der in einigen Schnittserien beobachtete merkwürdige Zustand, dass die Darmhöhle, anstatt von vegetativen Zellen allseitig umgeben zu sein, ventralwärts eine Strecke weit nur durch Epidermis von der Aussenwelt getrennt ist. Um diese Entwicklungshemmung nachträglich noch zu beseitigen, müssten einmal die vegetativen Zellen zur Ausfüllung des Defektes sich entgegenwachsen und zweitens müssten die mittleren Keimblätter sich ventralwärts weiter ausbreiten und Darmrohr und Epidermis voneinander ganz trennen.

Zur Vervollständigung des Bildes der durch die Radiumkrankheit hervorgerufenen Störungen hätte ich noch mit wenigen Worten auf einige physiologische Verhältnisse einzugehen. Unter ihnen sind zwei besonders auffällig. Das eine ist das ausserordentlich gehemmte Wachstum. Die aus Radiumkeimen hervorgehenden Tiere sind in höherem oder geringerem Grade verkümmert, sind Zwerglarven, oft nur halb oder ein Drittel so gross wie gleichalterige, normale Larven (Textfig. 2 a und b [Seite 20] und 8 a und b [Seite 33]). Besonders der Ruderschwanz der Kaulquappe ist verkümmert. Es hängt dies wohl zum Teil mit einer Verlangsamung der Zellteilung und aller zur Resorption des Dotters führenden vegetativen Prozesse zusammen, zum Teil ist es wohl auch auf das Absterben vieler Zellen, mögen diese ausgestossen werden oder durch Nekrobiose zugrunde gehen, zurückzuführen. Eine Verzögerung erfährt auch die Entwicklung der einzelnen Organe und die gewebliche Differenzierung, obwohl sie schliesslich, wenn die Larven nicht vorher absterben, doch immer zustande zu kommen scheint.

Zweitens ist ausserordentlich charakteristisch der lähmungsartige Zustand, in welchem sich auch die älter gewordenen Radium-

larven nach ihrem Ausschlüpfen befinden. Sie liegen, obwohl Muskelfasern in genügender Menge gebildet sind, doch fast vollständig unbeweglich auf dem Boden des Gefässes zur Zeit, wo normale Kaulquappen im Wasser hurtig herumschwimmen. Nur ab und zu lassen sich in langen Zwischenräumen einzelne zuckende und zitternde Bewegungen beobachten, und diese fallen meistens so schwach aus, dass sie das Tier nicht vom Boden zu erheben oder im Wasser fortzubewegen vermögen. Auch Reizungen durch Berühren mit der Nadel lösen nur momentan geringe Zuckungen aus. Nur wenige, kräftiger ausgebildete und mehr der Norm entsprechende Tiere (sie wurden nur bei sehr kurzer oder bei sehr lang ausgedehnter Bestrahlung der Samenfäden, die zur Befruchtung der Eier dienten, erhalten) sind instande, Schwimmbewegungen auszuführen, die aber auch häufig pathologisch sind und im Kreise erfolgen. Dieser geringe Grad der Motilität und der Mangel geordneter Bewegungen muss doch wohl mit grösseren Störungen in der mikroskopischen Struktur der nervösen Zentralorgane und mit dem Fehlen geordneter Leitungsbahnen zusammenhängen. -- Auch auf die Schwäche der Herzaktion sei noch einmal hingewiesen.

Beim Rückblick auf die mitgeteilten, in verschiedener Weise variierten, zahlreichen Experimente ergibt sich ein wechselvolles Bild von der Entwicklung radiumkranker Keime. Indessen lassen sich bei kritischer Prüfung der verschiedenen Ergebnisse gewisse durchgreifende, gesetzmässige Verhältnisse leicht herausfinden und auf Ursachen, die zum Teil von grossem biologischem Interesse sind, zurückführen. Es lässt sich nämlich nachweisen, dass der verschiedene Ausfall der Entwicklungsprozesse einmal von der Stärke des angewandten Radiumpräparates und noch mehr von der Zeitdauer seiner Einwirkung und zweitens, was noch viel wichtiger ist, davon abhängt, ob das befruchtete Ei oder nur der Samenfaden oder nur das Ei oder beide zusammen vor der Befruchtung mit Radium bestrahlt worden sind. Oder mit anderen Worten, die Ergebnisse fallen verschieden aus je nach der Stärke und Dauer der Radiumbestrahlung und je nachdem wir es mit den Reaktionen auf die Radiumbestrahlung in einer A-, B-, C- oder D-Serie zu tun haben. Da nun in jeder Serie wieder Dauer und Stärke der Radiumbestrahlung eine Rolle spielt, wird man einsehen, warum sich eine grosse Mannigfaltigkeit im Ausfall der verschieden variierten Experimente ergeben muss. Um so

interessanter ist es, die der Mannigfaltigkeit zugrunde liegenden Regeln festzustellen. Ich beschränke mich dabei auf die Zusammenstellung der Ergebnisse in der A- und B-Serie.

In sehr auffallender Weise wird der Entwicklungsprozess in der A-Serie viel stärker geschädigt und früher zum Stillstand gebracht, als in der B-Serie, wenn Dauer und Stärke der Radiumbestrahlung in den korrespondierenden Versuchen genau die gleichen sind. Wenn befruchtete Eier während oder gleich nach der Zweiteilung mit einem schwächeren Präparat von 2 mg reinen Radiumbromids 5 Minuten lang bestrahlt werden, so kann ein Bruchteil von ihnen noch eine Gastrula, eventuell auch einen pathologischen, gestreckten Embryo liefern, dessen Nervenrohr Zerfallserscheinungen zeigt. Hier tritt am dritten, vierten oder fünften Tage der Zerfall ein. Dagegen geht bei Verwendung eines Präparates von 8 mg die Entwicklung niemals über das Keimblasenstadium hinaus und der Radiumtod erfolgt schon im Laufe des zweiten Tages nach der Befruchtung. Auch bei dreistündiger Bestrahlung mit 8 mg reinen Radiumbromids entwickelt sich das Ei höchstens bis zur Blastula. Bei der A-Serie gilt demnach die Regel, dass die Bestrahlung des befruchteten Eies während der ersten Furchungsstadien um so mehr die Entwicklung schädigt und sie zum Stillstand führt, je stärker das verwandte Radiumpräparat und die Dauer seiner Einwirkung ist.

Viel komplizierter liegen die Verhältnisse in der B-Serie, bei welcher nur die Samenfäden vor ihrer Verwendung zur Befruchtung normaler Eier bestrahlt werden. Eine Bestrahlung der Samenfäden während 5 Minuten mit 8 mg reinen Radiumbromids ist zwar an der Entwicklung der von ihnen befruchteten Eier ausserordentlich deutlich zu erkennen. Aber die Störung ist — was besondere Beachtung verdient — bei weitem nicht eine so intensive, als bei Bestrahlung der befruchteten Eier in der A-Serie. Während diese schon auf dem Stadium der Keimblase stehen bleiben und zerfallen, wandeln sich die B-Eier, wenn auch in einer etwas verlangsamten und zum Teil gestörten Weise, in die Gastrula um, strecken sich, bilden Nervenrohr, Chorda und andere Organe und lassen sich in einem gewissen Prozentsatz bis zum Ende der zweiten Woche am Leben erhalten, während andere schon früher durch Zerfall zugrunde gehen. Alle aus solchen

B-Eiern hervorgegangenen Embryonen sind radiumkrank und zeigen, wie die Untersuchung der Serien S<sup>12</sup> und S<sup>14</sup> gelehrt hat, starke Zerfallerscheinungen am Nervenrohr.

Werden die Samenfäden länger als 5 Minuten mit Radium I bestrahlt, so liefert die Entwicklung der durch sie befruchteten Eier immer schlechtere Resultate, bis ein gewisser Tiefpunkt erreicht wird. Derselbe fällt etwa mit einer Bestrahlung der Samenfäden von 15 Minuten bis 1 Stunde zusammen. In unseren Versuchen S<sup>7</sup>, S<sup>10</sup> (Bestrahlung von 15 Minuten), S<sup>5</sup> und S<sup>13</sup> (Bestrahlung von 30 Minuten), S<sup>6</sup> und S<sup>8</sup> (Bestrahlung von 1 Stunde) erfolgte zwar noch die Gastrulation, aber meistens in der abnormen Weise, dass ein Riesendotterpfropf gebildet und die Grundlage für die Missbildung der Spina bifida gelegt wurde. Der perivitelline Raum wurde durch ausgestossene Zellen stark getrübt. Die Mehrzahl der monströs beschaffenen Embryonen ging im Verlauf des dritten Tages mit weit geöffnetem Urmunde zugrunde. Nur ein kleiner Prozentsatz der Eier gastrulierte in einer mehr der Norm entsprechenden Weise, lieferte sich streckende, aber gleichfalls monströse Embryonen (Spina bifida, Anencephalie etc.), die indessen auch am vierten und fünften Tage abstarben. Der Tiefstand der Entwicklungskurve wird also charakterisiert durch Gastrulation mit Riesendotterpfropf, durch starke Trübung des perivitellinen Raumes und Zerfall am dritten und vierten Tage.

Von hier an beginnt sich die Kurve bei länger dauernder Bestrahlung der Samenfäden allmählich wieder zu heben. Es tritt so das Gegenteil von dem ein, was der Experimentator a priori erwartet haben würde und was wir selbst auch erwartet hatten. Anstatt verschlechtert, wurde von jetzt ab die Entwicklung der B-Eier proportional der Dauer der Bestrahlung der Samenfäden gebessert. Dies machte sich schon ein wenig in den Versuchen S<sup>3</sup> und S<sup>9</sup> bei dreistündiger Bestrahlung bemerkbar, indem die Gastrulation ein wenig normaler als bei der Bestrahlung von 15 bis 60 Minuten verlief, und der Dotterpfropf schon etwas geringere Dimensionen darbot. Einzelne monströse Larven konnten bis zum sechsten Tage gezüchtet werden. Ein sehr handgreifliches Resultat wurde jedoch erst bei länger fortgesetzter Bestrahlung und namentlich dann erhalten, wenn der Versuch sich der Grenze genähert hatte, an der die Samenfäden durch die Radiumwirkung unbeweglich und dadurch befruchtungsunfähig, wahrscheinlich

auch abgetötet werden. Überraschende Ergebnisse lieferten in dieser Beziehung die Versuche S 19 und S 15. In dem einen wurden die Samenfäden zwischen zwei Radiumkapseln von zwei Seiten her während 6 Stunden 40 Minuten, in dem anderen 12 Stunden lang mit 8 mg reinen Radiumbromids bestrahlt. Am auffallendsten zeigt das ungleich bessere Ergebnis schon gleich das Gastrulastadium; denn es verläuft fast in normaler Weise unter Bildung eines engen Blastoporus mit kleinem Dotterpfropf. Der perivitelline Raum bleibt klar oder schliesst nur einige wenige, zerstreute Dotterkörnchen ein. Die Embryonen strecken sich, bilden in normaler Weise das Nervenrohr, Kopf und Schwanzende, sind viel lebenskräftiger als in allen anderen angeführten Radiumexperimenten. Die besten unter ihnen lassen sich bis ans Ende der zweiten Woche, vielleicht auch länger züchten. Die Organdifferenzierung nimmt ihren ungestörten Fortgang, wenn auch in etwas verlangsamter Weise. So hat sich am Ende der zweiten Woche Hirn und Rückenmark mit einem dicken Randschleier von Nervenfibrillen überzogen und das innere Blatt des Augenbechers in die einzelnen Schichten der Retina gesondert. Herz, Gefässe und Blut sind besser entwickelt. An den Kiemenbogen sind Kiemenblättchen entstanden, die von der Kiemendeckelfalte überwachsen werden (Taf. VI, Fig. 10). Im Kopf legen sich die knorpeligen Skeletteile an; am Rand des Mundes differenzieren sich Hornzähnen.

Der Gegensatz zu den Kulturen, die den Tiefpunkt der Kurve bezeichneten, und in denen die Eier schon am dritten und vierten Tage zerfielen, ist ein ganz frappanter. Trotzdem sind auch in diesen Kulturen die Tiere radiumkrank. Denn mit wenigen Ausnahmen bleiben sie bald in ihrer Grösse mehr oder minder hinter den Kontrolltieren zurück, liegen unbeweglich auf dem Boden des Gefässes und bekommen zum Teil sehr starke Bauchwassersucht; die schwächeren von ihnen beginnen abzusterben, so dass gegen Ende der zweiten Woche der Bestand der Kultur sich schon erheblich gelichtet hat. Nur wenige nähern sich den normalen in ihrer Grösse und können sich im Wasser eine Strecke weit schwimmend fortbewegen.

Nachdem ich so einen zusammenfassenden Überblick über die Ergebnisse der Experimente und der an den Radiumlarven vorgenommenen mikroskopischen Untersuchung gegeben habe,



entsteht für uns die schwierige Aufgabe, eine Erklärung für die merkwürdigen Verhältnisse zu suchen, denen ich aus der ganzen biologischen Literatur nichts Ähnliches an die Seite zu stellen wüsste. Was ist durch die Radiumbestrahlung in der männlichen, resp. weiblichen Keimzelle verändert worden, derart, dass die Nachwirkung sich im ganzen Verlauf des Entwicklungsprozesses bis in späte Stadien in der Beschaffenheit der meisten Organe noch bemerkbar macht?

Beginnen wir zuerst mit einer Hypothese, die von Schwarz aufgestellt und von Schaper und anderen angenommen worden ist. (Siehe den historischen Überblick.) Wir können sie kurzweg als die *Lecithinhypothese* bezeichnen.

Nach Beobachtungen an Hühnereiern, deren Dotter mit einer Radiumkapsel bestrahlt wurde, glaubt Schwarz gefunden zu haben, dass durch  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahlen das Lecithin zersetzt wird. Das Lecithin aber hält er „für einen Stoff, welchen die Zelle zu ihrer Entwicklung und Fortpflanzung notwendig braucht“. Unter diesem Gesichtspunkte sollen sich die rätselhaften Schädigungen und Veränderungen des lebenden organischen Gewebes durch die Becquerel- und Röntgenstrahlen erklären lassen. „So wie im Ei das Lecithin“, bemerkt Schwarz, „durch die Radiumstrahlen tiefgreifend zersetzt wird, so muss auch das in der lebenden, sauerstoffverzehrenden Zelle vorhandene Lecithin zersetzt werden. Sei es nun, dass der Mangel an disponiblen Lecithin, sei es, dass die entstandenen Zersetzungsprodukte als Reiz wirken — zwingende logische Folge ist es jedenfalls, dass immer diejenigen Gewebe am stärksten auf die Radiumstrahlen reagieren werden, die gemäss ihrer stärksten Entwicklungsfähigkeit den grösseren Gehalt an Lecithin beanspruchen und besitzen.“ In entsprechender Weise erklärt Schaper seine Beobachtungen am Froschei daraus, dass die Radiumstrahlen eine elektive Wirkung auf die Dottermassen des embryonalen Organismus ausüben, dass letztere die früheste und intensivste Schädigung erleiden, indem „das Lecithin durch die ionisierende Wirkung des Radiums zersetzt wird und die Zersetzungsprodukte weiterhin schädigend auf die übrigen Zellsubstanzen einwirken“. Dagegen lässt Schaper „die lebendige Substanz der Zelle selbst zunächst wenigstens keine tiefgreifende Schädigung durch Becquerelstrahlen erfahren und vielleicht nur sekundär im Anschluss an spezifische Alterationen anderer Zell-



substanzen (Dotter, Lecithin etc.) endlich ebenfalls der Zersetzung und dem Tode anheimfallen“.

Gegen die Lecithinhypothese lässt sich mancherlei sagen. Abgesehen davon, dass die Zersetzung des Lecithins durch Radiumstrahlung noch nicht durch exakte chemische Untersuchungen festgestellt ist und dass ebenso auch der wirkliche Nachweis der intensiv schädigenden Wirkungen etwaiger Zersetzungsprodukte auf das Leben der Zelle gleichfalls fehlt, würde die Lecithinhypothese den ganzen Erscheinungskomplex, den die Befruchtung normaler Eizellen mit verschiedenen lang und intensiv bestrahlten Samenfäden zur Folge hat, nach meiner Meinung vollständig unerklärt lassen. Denn wie ich gezeigt habe, genügt schon eine Bestrahlung der Samenfäden von 5 Minuten Dauer und wie ich durch neuere Versuche gefunden habe, sogar von einer halben Minute, um die durch sie befruchteten normalen Eier so zu affizieren, dass ihre Entwicklung eine pathologische wird. Wenn schon in dieser kurzen Zeit eine Zersetzung des Lecithins eingetreten sein sollte, so müssten die dabei entstandenen giftigen Produkte, da in dem winzigen Samenfaden das Lecithin doch nur einen sehr kleinen Bruchteil seiner Substanz ausmachen kann, so wahrhaft homöopathische sein, dass ihre intensive Giftwirkung auf das im Vergleich zum Samenfaden doch riesengrosse Ei ganz unverständlich bleibt.

Es würde ferner auch nicht zu begreifen sein, auf welchem Wege die an der Eintrittsstelle des Samenfadens in den Dotter geratene Substanz sich im Eiinhalt so verteilen sollte, dass schliesslich jede der vielen Tausende von Zellen, in welche das Ei durch den Entwicklungsprozess zerlegt wird, seinen Anteil erhält. Denn die Wirkungen des radiumbestrahlten Samenfadens lassen sich nach vielen Tagen noch in der Beschaffenheit der Zellen fast aller Organe und Gewebe nachweisen. Ein chemisches Gift kann sich nicht im Ei vermehren; je mehr es aber verteilt und verdünnt wird, um so mehr wird es in demselben Maße unschädlich gemacht. Da es als Zersetzungsprodukt keinen lebendigen Bestandteil des Samenfadens mehr ausmacht, sondern ihm nur mechanisch als Fremdkörper anhaftet, lässt sich auch nicht annehmen, dass es mit dem Samenkern bei seinen Teilungen in alle neugebildeten Zellen in immer kleiner werdenden Bruchteilen sollte mitgenommen werden können. Doch wenn dies

auch möglich sein sollte, so würde sich noch immer nicht verstehen lassen, dass das durch Verteilung immer mehr verdünnte chemische Gift durch den Stoffwechsel der Zellen nicht ausgeschieden oder in anderer Weise unschädlich gemacht sein sollte.

Die Unmöglichkeit der Lecithinhypothese wird schliesslich durch die von meinem Sohne ausgeführte Bestrahlung der Eier und ihre nachträgliche Befruchtung mit normalen Samenfäden (C-Serie) noch in anderer Weise nachgewiesen werden.

Durch eine rein chemische Theorie sind meiner Meinung nach die bei Radiumbestrahlung der Geschlechtsprodukte beobachteten, komplizierten Verhältnisse überhaupt nicht zu erklären. Viel weiter führen uns hier, wie ich hoffe jetzt nachweisen zu können, biologische Theorien, das heisst, die Beurteilung der beobachteten Verhältnisse unter dem Gesichtspunkte von Lebensprozessen. Durch die Bestrahlung mit Radium ist die Natur der Keimzellen als lebender Organismen verändert worden. Ihre Konstitution ist nicht mehr dieselbe, sie ist geschwächt, ist pathologisch geworden. Wenn die Samenfäden auch noch leben und sogar entwicklungsfähig sind, wie ihr Verhalten bei der Befruchtung und bei dem anschliessendem Entwicklungsprozess lehrt, so sind sie doch nicht mehr normal oder gesund. Von diesem Gesichtspunkte aus haben wir wohl ein Recht, wie ich es in der Überschrift dieser Abhandlung zur Bezeichnung meines Standpunktes getan habe, geradezu von einer Radiumkrankheit der Keimzellen zu sprechen, da ihr krankhafter Zustand eine Folge der vorgenommenen Radiumbestrahlung ist.

Unter diesem Gesichtspunkte lassen sich die so verschiedenen Ergebnisse, zu welchen die von mir und meinem Sohn angestellten Experimente der A-, B-, C- und D-Serie geführt haben, leicht erklären. Ich gehe zunächst auf die B-Serie, weil sie in jeder Beziehung besonders lehrreich und beweisend ist, ausführlicher ein.

Wenn ein bestrahlter Samenfaden in das Ei eindringt, werden eine gesunde und eine kranke Anlage miteinander vereint. Eine Mischanlage ist entstanden, zusammengesetzt aus gesunden mütterlichen und erkrankten väterlichen Substanzteilchen. Nun wissen wir durch die ausgedehnten Untersuchungen über den Befruchtungsprozess, dass, wenn die durch ihn angeregte Teilung des Eies beginnt, die im Ei- und Samenkern enthaltenen Substanzen, namentlich aber das Chromatin, sich periodisch vermehren und

auf dem Wege der Karyokinese durch Längsspaltung der Mutterchromosomen regelmässig auf die neuen Tochterzellen verteilt werden, um in diesen sich abermals zu vermehren und abermals durch einen neuen Teilakt auf die Enkelzellen überzugehen usw. Somit kann die Kernteilung als das Mittel, durch welches die radiumkranke Substanz vermehrt, und als der Weg, auf welchem sie schliesslich im gesamten Einhalt verteilt und jeder Embryonalzelle zugeführt wird, von uns bezeichnet werden. Wie viel ist in dieser Beziehung die biologische der rein chemischen Hypothese überlegen! Wie wird es jetzt ohne weiteres verständlich, dass die im bestrahlten Samenfaden entstandene, kranke Substanz, auch wenn sie anfangs als eine homöopathische Dosis erscheint, doch schliesslich die mehr als tausendmal grössere Masse des Eies im Entwicklungsprozess vergiftet. Denn sie wirkt wie ein *Contagium vivum*. Der kranke Samenfaden verhält sich genau wie ein Bakterium, wenn es im tierischen Organismus eine Infektionskrankheit verursacht. Ein einzelner Milzbrandbazillus, durch eine Wunde in den menschlichen Körper eingeführt, ist, auch wenn er einem allergiftigsten Stamme angehört, ein sehr harmloser Eindringling, solange er sich nicht vermehrt. Durch seine chemischen Eigenschaften kann er gewiss auch nicht die geringfügigste Erkrankung hervorrufen, dagegen in wenigen Tagen das Leben vernichten, wenn er in rapider Vermehrung eine Nachkommenschaft erzeugt hat, welche mit dem Blute alle Organe und Gewebe des erkrankten Tieres überschwemmt.

So wird auch in unserer B-Serie der aus einem gesunden Ei abstammende Embryo mehr oder minder krank, weil im Laufe der Entwicklung alle Zellen väterliches, durch Bestrahlung verändertes Chromatin oder wie wir, um einen kurzen Ausdruck zu gebrauchen, auch sagen können, pathologisches Radiumchromatin erhalten. Dass dieses aber auf den Lebensprozess der Embryonalzellen schädigend einwirken muss, ist bei der hohen physiologischen Wichtigkeit der Kernsubstanzen etwas selbstverständliches.

Durch unsere Annahme fällt sofort ein klärendes Licht auf das wechselvolle Bild der Radiumkrankheit, welches durch die einer grossen Variation fähigen Experimente hervorgerufen wurde. Dass die Bestrahlung des befruchteten Eies am Beginn der Zwei-

teilung eine ungleich stärkere Schädigung ist, als wenn in der B-Serie nur der Samenfaden, der zur Befruchtung eines normalen Eies dient, gleich lang bestrahlt wird, ist leicht verständlich. Denn im ersten Fall werden sowohl väterliches wie mütterliches Chromatin durch die Bestrahlung radiumkrank gemacht, während im zweiten Fall noch das gesunde mütterliche Chromatin neben dem erkrankten väterlichen den Entwicklungsprozess in günstigem Sinne beeinflusst. Dementsprechend kommt dort bei Bestrahlung von 5 Minuten Dauer mit 8 mg reinen Radiumbromids die Entwicklung schon auf dem Keimblasenstadium zum Stillstand, während hier infolge der Beigabe des gesunden mütterlichen Chromatins nicht nur das Gastrulastadium beendet wird, sondern Larven bis zum Alter von 10 Tagen — allerdings nur stark pathologische — entstehen können. Die Radiumkrankheit ist hier eine minder intensive, da sie nur durch die väterliche Hälfte der Kernsubstanz verursacht ist.

Meiner Erklärung lässt sich noch ein Einwurf machen, der gewiss von manchem Leser erhoben werden wird und dessen Berechtigung daher gleich an dieser Stelle näher geprüft werden soll. Es lässt sich die Ansicht vertreten, dass durch Radiumbestrahlung nicht nur die Kernsubstanz, sondern auch der ganze übrige Zellinhalt, Protoplasma und Dotter in schädlicher Weise beeinflusst wird. Haben doch Schwarz und Schaper sogar den Dotter als die in erster Linie durch die Radiumstrahlen veränderte Substanz bezeichnet. Wenn das aber der Fall ist, dann ist es fast selbstverständlich, dass die Bestrahlung der viel grösseren Eimasse ein sehr viel schädlicherer Eingriff sein muss, als wenn nur der winzige Samenfaden bestrahlt wird. Nun will ich gewiss nicht in Abrede stellen, dass durch die Radiumbestrahlung auch das Protoplasma beeinflusst werden kann. Es lässt sich sogar zeigen, dass die Protoplasmabewegung bei sehr langer Bestrahlung leidet. Die Spermatozoen verlieren ihre Beweglichkeit, wenn auch erst nach sehr langer und intensiver Bestrahlung. Der Geisselschlag hört auf, der Samenfaden sieht wie erstarrt aus, während er in seiner Form, solange er sich in 0,3—0,15 % Kochsalzlösung befindet, noch unverändert ist. Natürlich hat er damit auch seine Fähigkeit das Ei zu befruchten, verloren, während unter denselben Bedingungen gehaltene, gleich alte, zur Kontrolle dienende, unbestrahlte Samenfäden sich noch

kräftig in der Flüssigkeit fortbewegen und zur Befruchtung in normaler Weise verwendbar sind.

Wenn ich somit auch einräume, dass bei langer Bestrahlung das Protoplasma ebenfalls leidet, so scheint mir aus vielen Beobachtungen und aus Ergebnissen der Experimente, die noch weiter zu besprechen sein werden, hervorzugehen, dass doch viel mehr als das Protoplasma und in erster Linie die Kernsubstanzen durch die Radiumstrahlen angegriffen werden und zwar schon bei einer Einwirkung von einer Minute und darunter. Die kolossale Wirkung, welche die Befruchtung durch einen 5 Minuten lang bestrahlten Samenfaden auf ein normales Ei ausübt, ist ohne Berücksichtigung des cumulativen Momentes, welches in der Vermehrungsfähigkeit und in der karyokinetischen Verteilung der Kernsubstanzen liegt, absolut unverständlich. Dieses Moment aber fällt beim Protoplasma und den aus seiner Umwandlung entstandenen Produkten weg. Jedenfalls wissen wir aus Erfahrung darüber nichts, ob ausser dem Samenkern auch die übrigen Substanzen des Samenfadens sich vermehren und im Dotter verteilen, was a priori in hohem Grade unwahrscheinlich ist und jedenfalls erst bewiesen werden müsste. Im übrigen lässt sich eine Entscheidung in dieser Frage durch das Experiment geben, nämlich durch die Bestrahlung der Eizellen vor der Befruchtung und durch die Besamung mit normalen Samenfäden. Ich beschränke mich hierauf hinzuweisen, da mein Sohn über die von ihm angestellten Experimente der C-Serie später berichten und den entscheidenden Beweis liefern wird.

Ebenso werde ich auf einige andere Punkte, welche dafür zu sprechen scheinen, dass die Kernsubstanzen vorzugsweise radiumempfindlich sind, an anderer Stelle zurückkommen, und zunächst erst in der Beweisführung fortfahren, dass die verschiedenen und in mancher Hinsicht sehr eigentümlichen Ergebnisse der in der B-Serie gewonnenen Experimente durch unsere Hypothese eine Erklärung finden und dadurch zugunsten derselben sprechen.

Wie im experimentellen Teil nachgewiesen wurde, nimmt die schädigende Wirkung des bestrahlten Samenfadens auf das von ihm befruchtete Ei proportional der Stärke des angewandten Präparates und der Dauer der Bestrahlung bis zu einem bestimmten Punkte zu. Beim Maximum der Schädigung entwickeln alle Eier einen enorm erweiterten Urmund mit einem Riesendotterpfropf



und beginnen am dritten und vierten Tage unter Ausstossung von Zellen und Dotterpartikelchen und starker Trübung des perivitellinen Raumes zu zerfallen. Die Erklärung liegt nahe; es wird, wenn man sich auf unseren Standpunkt stellt, ohne weiteres zugegeben werden, dass bei längerer und stärkerer Bestrahlung das Chromatin des Samenfadens auch mehr leidet und dass es dementsprechend auch bei seiner Vermehrung im Ei seine nachteilige Wirkung auf den Entwicklungsprozess in höherem Grade zur Geltung bringt und den günstigen Einfluss des gesunden mütterlichen Chromatins paralyisiert. Auch in dieser Beziehung besteht, wenn wir auf unseren alten Vergleich zurückkommen, eine gewisse Analogie zu anderen Infektionskrankheiten. Der Verlauf derselben kann ein leichter oder schwerer sein, je nachdem das *Contagium vivum* in geringerem oder höherem Grade giftig ist, z. B. der Verlauf des experimentellen Milzbrandes je nach der Virulenz der angewandten Milzbrandbazillenkultur. So nimmt auch die Radiumkrankheit der Eier einen verschiedenen Verlauf, proportional der Schädigung des Samenkerns, die wieder von der Dauer und Intensität der Bestrahlung abhängt.

Auf den ersten Blick scheint dieser Erklärung indessen eine grosse Schwierigkeit dadurch zu entstehen, dass bei Überschreitung einer gewissen Grenze die weitere Steigerung in der Intensität und Dauer der Radiumbestrahlung gewissermassen in ihr Gegenteil umschlägt. Denn wie durch eine Reihe von Experimenten über jeden Zweifel festgestellt werden konnte, entwickeln sich Eier, zu deren Befruchtung Samenfäden gedient haben, die 12 Stunden lang oder zwischen zwei Radiumkapseln 3—7 Stunden lang bestrahlt worden sind, ganz unvergleichlich besser, als bei einer Bestrahlung der Samenfäden während 15, 30 oder 60 Minuten mit Radium I. Denn während in diesem Fall die Eier einen Riesendotterpfropf bilden, sich über das monströse Gastrulastadium nicht weiter entwickeln, und am dritten, resp. vierten Tage mit sehr wenigen Ausnahmen zerfallen, entwickeln sie sich bei zwölfstündiger Bestrahlung der zur Befruchtung verwandten Samenfäden ganz ohne Zweifel mehr in einer der Norm entsprechenden Weise; sie bilden eine fast normale Gastrula mit punktförmigem Dotterpfropf, sie stossen keine oder ganz vereinzelte Zellen und Körnchen aus, so dass der perivitelline Raum klar bleibt, sie lassen sich 2 Wochen, eventuell auch länger am Leben erhalten



und zeigen alle Organe sehr erheblich besser entwickelt als selbst bei Embryonen, hervorgegangen aus Eiern, deren Samen nur 5 Minuten bestrahlt worden ist.

Wird durch diese Tatsache unsere Theorie der Radiumwirkung hinfällig? Vielleicht wird mancher Leser dieser Meinung sein. Auch wir waren anfangs überrascht durch das Ergebnis, welches wir von vornherein nicht erwartet hatten. Bei näherer Überlegung des Sachverhaltes scheint uns aber die Erklärung nicht so fern zu liegen, und scheint uns überhaupt der Umstand, dass eine solche von unserem Standpunkte aus möglich ist, sogar in hohem Grade zugunsten unserer biologischen Theorie zu sprechen. Man muss nämlich nicht vergessen, dass es bei unserem Erklärungsversuch nicht bloss auf die Grösse der Schädigung ankommt, welche das väterliche Chromatin durch die Bestrahlung erfahren hat, sondern auch darauf, dass es seine Vermehrungsfähigkeit und Teilbarkeit bewahrt, um bei dem Furchungsprozess und bei der Embryonalentwicklung auf alle Zellen das Krankheitsgift als *Contagium vivum* zu übertragen. Wenn daher durch die grössere Intensität und Dauer der Bestrahlung die Grenze erreicht wird, von welcher ab die Schädigung des Chromatins so stark wird, dass seine Vermehrungsfähigkeit und Teilbarkeit im ganzen oder nur in einzelnen Bestandteilen abnimmt oder sogar ganz vernichtet wird, so muss sein nachteiliger Einfluss auf die Entwicklung des Eies wieder abnehmen; denn dann hat es ja die von uns gerade so in den Vordergrund gestellte Eigenschaft eines *Contagium vivum* mehr oder minder eingebüsst; dann kommt die Vermehrung des Krankheitsgiftes zum Teil in Fortfall.

Auch hier liegt wieder der Vergleich mit den Erfahrungen, die man bei der experimentellen Erzeugung von Infektionskrankheiten gemacht hat, sehr nahe. Die über eine gewisse Grenze hinaus bestrahlten Samenfäden verhalten sich wie infektiöse Bakterien, z. B. der Hühnercholera, des Milzbrandes usw., welche durch Kultur unter ungünstigen Bedingungen bei hohen Temperaturen oder auf ungünstigem Nährboden, wie man sagt, abgeschwächt und zum teilweisen oder gänzlichen Verlust ihrer Virulenz gebracht worden sind. Auch hier scheint nach den Untersuchungen von Smirnow die Abschwächung des Virus mit einer allgemeinen Degeneration und herabgesetzten Vermehrbarkeit der Bakterien verbunden zu sein.

Auch noch in manchen anderen Beziehungen steht unsere Annahme nicht ganz in der Luft. Ist doch schon von verschiedenen Forschern beobachtet und beschrieben worden, dass bei längerer Radiumbestrahlung die Kernteilungsfiguren in sichtbarer Weise geschädigt und verändert werden und überhaupt aus bestrahlten Geweben eine Zeitlang ganz verschwinden. Doch will ich auf diesen Punkt erst später in anderem Zusammenhang näher eingehen und zunächst noch fortfahren, die Bedeutung unseres Erklärungsversuches auch noch nach anderen Richtungen auseinander zu setzen. Wenn es richtig ist, dass durch längere und intensivere Bestrahlung das Chromatin von Anfang an oder erst nach einiger Zeit allmählich vermehrungsunfähig gemacht wird, während doch der Samenfaden als solcher noch zum Eindringen ins Ei geeignet sein kann, dann liegt es auf der Hand, dass jetzt eine wirklich vollständige Befruchtung in dem von mir vertretenen Sinne, das heisst eine Vereinigung einer gleichwertigen väterlichen und mütterlichen Anlage zu einer Mischanlage nicht mehr vorliegt und dass die Entwicklung des Eies jetzt mehr und mehr den Charakter einer parthenogenetischen annimmt. Denn wenn das väterliche Chromatin ganz oder teilweise in Wegfall kommt, so wird die Entwicklung des Eies allein oder vorzugsweise vom mütterlichen Chromatin geleitet und bestimmt und dadurch eine rein oder teilweise parthenogenetische. Die Befruchtung würde bei dieser Art der Radiumexperimente nur mehr die Bedeutung einer Entwicklungserregung besitzen, während das andere Moment, in welchem ich das eigentlich Wesentliche der geschlechtlichen Erzeugung erblicke, die Vereinigung zweier Keimesanlagen zu einer Mischanlage in den Hintergrund gedrängt, wenn nicht ganz ausgeschaltet würde.

Es ist uns in den Experimenten S 15 und S 19 bei zwölf- und siebenstündiger Bestrahlung gelungen, einige wenige Larven zu züchten, die 13 Tage alt, sich von normalen Kaulquappen der Kontrolle fast kaum unterschieden und wie diese auch lebhaft im Wasser herumschwammen. Wir nehmen an, dass in diesen Fällen das durch die Befruchtung eingeführte, radiumkranke Chromatin sich nur wenig hat vermehren können und schon früh durch Ausscheidung für die weitere Entwicklung unschädlich gemacht worden ist. Die Mehrzahl der Larven war allerdings auch in diesen Versuchen trotz ihrer relativ normalen Entwicklung und

weit vorgeschrittenen Organdifferenzierung noch krank; ich erinnere nur an ihre geringere Grösse, die besonders in der Verkümmernng des Schwanzes hervortritt, an die hochgradige Bauchwassersucht, an ihr Unvermögen zu geordneten Schwimmbewegungen und an ihrem lähmungsartigen Zustand. In diesen Fällen müsste man annehmen, dass die Ausscheidung des radiumkranken Chromatins aus dem Entwicklungsprozess noch nicht in genügender Weise eingetreten ist oder schädliche Nachwirkungen zurückgelassen hat, oder dass die parthenogenetische Entwicklung bei Wirbeltieren nur in etwas gestörter Weise vor sich gehen kann.

Es ist nicht ausgeschlossen, durch mikroskopische Untersuchung der für parthenogenetisch gehaltenen Larven die Unterlagen zu erhalten, die es gestatten würden, sich mit grösserer Bestimmtheit auszusprechen. Man könnte versuchen, den haploiden Charakter der Kerne durch Zählung der Chromosomen während des karyokinetischen Zustandes festzustellen oder durch Messung die Grösse der ruhenden Kerne mit denen der Kontrolltiere zu vergleichen, da nach den Ermittlungen von Boveri die Grösse der Kerne von ihrem Chromatinreichtum und ihrer Chromosomenzahl abhängt. Da indessen für derartige Untersuchungen die dotterreichen Zellen und die im allgemeinen schlecht färbbaren Kerne der Froscheier ein recht ungünstiges Material sind, haben wir von dieser jedenfalls mühsamen und in bezug auf ihren Erfolg zweifelhaften Arbeit von vornherein Abstand genommen. Wenn man in dieser Richtung weiter vordringen will, würde es sich empfehlen, an einem für karyokinetische Studien geeigneteren Material die Experimente mit Radiumbestrahlung vorzunehmen.

Dagegen möchte ich doch an dieser Stelle nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, dass zugunsten unserer Annahme zwei vergleichbare Vorgänge sprechen, die in den letzten Jahren an anderen Objekten und in anderem Zusammenhang beobachtet worden sind. Ich meine erstens die Möglichkeit, dass die Eier der Wirbeltiere überhaupt die Fähigkeit zu parthenogenetischer Entwicklung besitzen und zweitens, dass nach der Befruchtung das Chromatin des eingedrungenen Samenfadens nachträglich aus dem Entwicklungsprozess ausgeschaltet werden kann. Was den ersten Punkt betrifft, so muss hier die Aufmerksamkeit auf die wichtige, 1910 erschienene, experimentelle Untersuchung von Bataillon über traumatische Parthenogenese gelenkt werden. Bataillon hat

dem Uterus entnommene Eier von *Rana fusca* einzeln auf eine flache Schale aufgesetzt, mit einer feinen, scharf zugespitzten Platinnadel vorsichtig angestochen und mit Wasser übergossen. Während dieser Manipulationen waren alle Kautelen beobachtet worden, um jede Möglichkeit auszuschliessen, dass die Eier mit Samen hätten in Berührung kommen können. Trotzdem konnte Bataillon feststellen, dass ein grosser Prozentsatz der angestochenen Eier sich nach 4 Stunden bei 15 ° Wassertemperatur regelmässig zu teilen begannen. Während bei einem Teil die Entwicklung später keine weiteren Fortschritte machte, hatten andere Eier am Anfang des dritten Tages gastruliert und zeigten den *Rusconischen* Dotterpfropf. Die so ohne Befruchtung entstandenen Embryonen liessen sich allerdings nur in geringer Anzahl weiter züchten. Nach den zahlenmässigen Angaben von Bataillon sind unter 10000 angestochenen Eiern von *Rana fusca* nur 120 Larven zum Ausschlüpfen aus den Gallerthüllen gekommen, und von diesen konnten wieder nur drei Larven bis zur Metamorphose gebracht werden. Hieraus scheint hervorzugehen, dass die ohne Befruchtung erhaltenen Larven nur wenig lebenskräftig sind, was ja bei den Larven unserer Radiumexperimente S 15 und S 19, wenn sie wirklich als parthenogenetische sich erweisen sollten, auch der Fall sein würde. Bataillon nennt die von ihm erzielte Parthenogenese eine traumatische (*parthenogénèse traumatique*), da die Anregung der Eier zur Entwicklung durch eine feine Verletzung mit der Nadel hervorgerufen wurde.

Nach den glaubwürdigen Beobachtungen Bataillons kann es jedenfalls keinem Zweifel mehr unterliegen, dass auch die Eier der Wirbeltiere, besonders aber der Amphibien, unter gewissen Bedingungen noch die Fähigkeit zu parthenogenetischer Entwicklung in sich tragen. Daher kann auch bei unseren Experimenten mit sehr intensiver und lang dauernder Radiumbestrahlung der Samenfäden die Möglichkeit, dass die durch sie befruchteten Eier eine mehr oder weniger parthenogenetische Entwicklungsrichtung eingeschlagen haben, nicht von der Hand gewiesen werden.

Was die Ausschaltung des Chromatins des eingedrungenen Samenfadens aus der Entwicklung des Eies betrifft, so ist das tatsächliche Vorkommen einer solchen durch die vorzüglichen Untersuchungen von Boveri, Teichmann und Kupelwieser

gleichfalls an anderen Objekten und unter anderen Bedingungen erwiesen worden. Boveri und Teichmann befruchteten Eier von Echinus mit Samen, der mit verdünnter Kalilauge vorbehandelt war, und beobachteten, dass die Spermatozoen zwar noch in die Eier eindringen, dass aber ihre Köpfe sich nicht mehr mit dem Eikern vereinigen, offenbar aus dem Grunde, weil das Chromatin durch die Kalilauge bis zur Funktionsunfähigkeit geschädigt ist. „Trotzdem kam die Entwicklung zustande, wobei sich das Spermazentrum teilte und die beiden Furchungspole abgab. Der Spermakern blieb ungeteilt an einem der Pole und gelangte so in eine der beiden primären Blastomeren.“

Im Anschluss an Loeb hat Kupelwieser Seeigeleier durch Zusatz von Samen von Mytilus zur Entwicklung gebracht, also durch Vermischung der Geschlechtsprodukte von zwei Arten, die zu zwei so verschiedenartigen Tierstämmen gehören, wie es Echinodermen und Mollusken sind. Es wurde auf diesem Wege ein mehr oder minder grosser Prozentsatz von Larven erhalten, die indessen nur mütterliche Eigenschaften zeigten, also zu normalen Plutei sich entwickelten. Wie von vornherein zu erwarten war, ist es in diesem Fall zu einer wirklichen Bastardierung, d. h. zur Verbindung zweier so völlig heterogener Artzellen gar nicht gekommen. In diesem Sinne konnte denn auch Kupelwieser durch mikroskopische Untersuchung den wahren Sachverhalt aufklären. Er konnte feststellen, dass sich das Spermazentrum des eingedrungenen Samenfadens von Mytilus von seinem Kopfteil ablöst und durch Teilung die Zentralkörperchen der ersten Teilungsfigur liefert, dass dagegen der Kopf des Samenfadens mit seinem Chromatin an der weiteren Entwicklung gar nicht Teil nimmt. Wenn die Spindelbildung eintritt, so stammen ihre Chromosomen einzig und allein vom Eikern ab; es sind ausschliesslich Seeigelchromosomen. Der Samenkern von Mytilus bleibt abseits von der Spindel liegen, verändert sich überhaupt nicht und wird bei der Zweiteilung in eine der beiden Teilhälften mit aufgenommen. Das eingedrungene Mytilusspermatozoon ist, wie ich in meiner allgemeinen Biologie (III. Auflage) hervorgehoben habe, nicht mehr als ein Fremdkörper im Seeigelei; es ist unfähig, sich an einer Entwicklung in artfremder Umgebung überhaupt zu beteiligen, vergleichbar einer Algenzelle, die von einem Infusor gefressen und verdaut wird.



Daher vertrete ich denn auch den Standpunkt, dass man die Entwicklung der Seeigeleier bei Zusatz von so gänzlich artfremdem Samen ebenfalls als einen eigentümlichen Fall experimenteller Parthenogenese ansehen muss.

Nachdem ich so durch kritische Beurteilung und unter Hinweis auf Parallelfälle in der Literatur nachgewiesen habe, dass der verschiedene Ausfall der Radiumexperimente sich durch die von mir gegebene Hypothese auf das beste erklären lässt, empfiehlt es sich, noch eine Reihe weiterer Gründe zusammenzustellen, welche dafür sprechen, dass es besonders die Kernsubstanzen sind, welche durch die Radiumbestrahlung in erster Linie affiziert und wahrscheinlich dauernd verändert werden. Ich kann mich hierbei nicht nur auf eigene Beobachtungen, sondern auf die Zeugnisse zahlreicher Forscher stützen, welche die Wirkung der Radium- und Röntgen-Strahlen auf biologische Vorgänge verfolgt haben.

Wie ich durch Untersuchung an Seeigeleiern festgestellt habe, wird durch die Radiumbestrahlung der Kernteilungsprozess verlangsamt. Wenn dies bei der ersten und zweiten Teilung der Eier auch nicht so deutlich hervortritt, so doch in späteren Stadien. Während völlig normale Seeigeleier sich schon zu kleinzelligen Morulae umgewandelt haben, sind bestrahlte noch grobzellig und gegen erstere in der Anzahl der Zellen erheblich zurück. Diese Verzögerung der Kern- und Zellteilung stellt sich sogar ein, wenn unbestrahlte Eier durch bestrahlte Samenfäden befruchtet werden. In geradezu überraschender Weise konnte ich dies beobachten, als ich Seeigelsamen 12—18 Stunden bestrahlte und darauf zur Befruchtung verwandte. Durch das Eindringen eines so lange Zeit bestrahlten Samenfadens tritt eine Verzögerung um viele Stunden ein. Während die gleichzeitig normal befruchteten Kontrolleier schon in einen Haufen kleiner Embryonalzellen durch die rasch sich folgenden Teilungen zerlegt sind, ist das mit Radiumsamen befruchtete Ei noch kugelig, hat aber im Innern eigentümliche Veränderungen erfahren. Der Eikern hat sich, von einem Strahlensystem umgeben, allmählich auf den doppelten Umfang oder mehr vergrößert. Dann bildet sich an Stelle des normalen Amphiesters eine pluripolare Strahlung wie bei Eiern aus, die durch mehrere Spermatozoen befruchtet sind. Anstatt regulär in zwei Halbkugeln geteilt zu werden, zerfällt zuletzt



das Ei durch Knospenfurchung, wie mein Bruder und ich den Vorgang genannt haben, plötzlich in zahlreiche, ungleich grosse Teilstücke. Da das Protoplasma des Eies nicht bestrahlt worden war, also absolut gesund ist, wird in diesem Fall ad oculos demonstriert, dass alle tiefgreifenden Veränderungen in der Karyokinese und in der von ihr wieder abhängigen Eifurchung einzig und allein durch das intensiv bestrahlte Chromatin des Samenkerns verursacht worden sind.

Auch von anderer Seite ist die Verlangsamung der Zellteilung festgestellt worden, so von Perthes am Ei von *Ascaris megalocephala*. Hier ist die Verlangsamung sogar sehr erheblich und schon bei der ersten Zweiteilung erkennbar. Mit der Verlangsamung verbindet sich in manchen Fällen eine Veränderung des karyokinetischen Bildes; die Kernteilungsfiguren werden anormale. So berichtet Koernicke vom Pflanzengewebe, dass bei langer Bestrahlung von Vegetationskegeln oder von den Pollenmutterzellen die Chromosomen in den Spindeln untereinander verklumpen, dass im Knäuelstadium der Kernfaden seine Abgrenzung verliert und dass der Knäuel auf diese Weise schliesslich ein vollständig homogener Klumpen wird, welcher begierig Safranin aufnimmt. In den Tochterkernen von Pollenmutterzellen sah er eine übergrosse Menge extranukleärer Nukleolen im umgebenden Plasma auftreten, was deutlich auf eine Störung der normalen Verhältnisse hinweist. Mit Recht schliesst Koernicke hieraus auf eine schädigende Wirkung der Radiumstrahlen auf die sogenannten chromatischen Bestandteile des Kerns.

Bei einer Experimentaluntersuchung, die in meinem Institut an hierfür besonders geeigneten Objekten ausgeführt worden ist und in nächster Zeit veröffentlicht werden wird, konnten die tiefgreifenden Veränderungen der Kernteilungsfiguren in ihren einzelnen Phasen noch genauer Schritt für Schritt verfolgt werden.

Endlich spricht noch ein weiterer Umstand dafür, dass es besonders die Kernsubstanzen sind, welche durch die Radiumbestrahlung am frühzeitigsten und am meisten angegriffen und verändert werden. Von allen Forschern, welche auf dem vorliegenden Gebiet eine tiefere Sachkenntnis besitzen, wird immer wieder geltend gemacht, dass die Keimgewebe auf die Radiumstrahlung reagieren, während alte und differenzierte Gewebe scheinbar unverändert bleiben.

So werden bei Bestrahlung der Haut das Rete Malpighii, bei langer Bestrahlung der Geschlechtsdrüsen die Samenbildungszellen und die jungen Eier verändert. Eier und Samenzellen können durch fortgesetzte Radiumbehandlung zum vollständigen Schwund gebracht werden, während das Stützgewebe, die Binde substanz, Follikel- und Sertolische Zellen erhalten bleiben. Die gleiche Regel lässt sich bei Pflanzen feststellen. Die Vegetationskegel und Geschlechtsorgane reagieren auf die Bestrahlung, während alte Pflanzenzellen weniger oder in nicht wahrnehmbarer Weise leiden. Guilleminot, welcher auf diesem Gebiete ausgedehnte Erfahrungen besitzt, fasst dieselben in die Sätze zusammen: „Il semble que le retard de croissance imprimé à la graine pendant sa période de vie latente se poursuit pendant toute sa vie, tandis que les cellules de l'être adulte deviennent de plus en plus réfractaires à l'action pathogène de ce même agent.“ Oder an anderer Stelle: „Le pouvoir nocif décroît à mesure que la jeune plante s'éloigne des périodes au début, mais l'action nocive subie dès le début semble indélébile et la plante paraît incapable de réparer par la suite.“

Forschen wir nun aber nach der Ursache, durch welche der überall festgestellte Unterschied in der Reaktionsfähigkeit junger embryonaler Zellen im Vergleich zu ausgebildeten Geweben bedingt wird, so ist dieselbe wohl darin zu suchen, dass in den einen die Kernsubstanzen über das Protoplasma überwiegen, in den anderen dagegen gegenüber dem Plasma und besonders den Plasmaprodukten, auf welchen eben ihre funktionelle Leistungsfähigkeit beruht, in den Hintergrund treten.

Eine letzte Frage in bezug auf das durch Bestrahlung veränderte Chromatin bleibt uns jetzt noch zu erörtern, die Frage nämlich, was aus ihm schliesslich im Lebensprozess des Organismus wird. Wie die durch  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahlen hervorgerufene, wohl hauptsächlich in einer Schädigung bestehende Veränderung des Chromatins nicht sofort, sondern erst nach einer mehr oder minder ausgedehnten Latenzzeit zur Geltung kommt, so scheint sie auch nicht wieder rückgängig gemacht oder ausgeglichen werden zu können. Zum Teil verfallen die Kerne einem allmählichen Untergang und werden auf zwei verschiedenen Wegen aus dem Organismus ausgeschieden, die im speziellen Teil schon beschrieben worden sind. Einmal lösen sich einzelne Zellen, die infolge der

Veränderung ihres Kerns ebenfalls erkrankt sind, indem sie sich zu einer Kugel zusammenziehen, aus dem Verband mit den übrigen los und werden schliesslich ganz ausgestossen, entweder nach aussen in den perivitellinen Raum, oder in das Blastocoel, oder in die Hirnventrikel und den Canalis centralis. Im anderen Fall bleiben die Zellen in den Organen zurück und zerfallen, nachdem ihre Kerne pyknotisch geworden sind. Daher findet man bei radiumkranken Froschlarven in einzelnen Organen, die vom Krankheitsprozess in erster Linie betroffen werden, wie im Gehirn, im Rückenmark und in der Retina vereinzelte oder zahlreichere homogene Chromatinkügelchen zwischen den Zellen mit normalen Kernen eingebettet. Drittens wäre aber auch noch an die Möglichkeit zu denken, dass Zellen mit veränderten Kernen erhalten bleiben, und dass nur geschädigte Chromatinteilchen aus letzteren in das Protoplasma eliminiert und zuletzt aus diesem entfernt werden.

Da Froschlarven für derartige feinere Fragen der Zellphysiologie wenig geeignete Objekte sind, war es bei mikroskopischer Untersuchung der Schnittpräparate nicht möglich, festzustellen, wie die im Gewebe zerstreuten grösseren Kügelchen und kleineren Fragmente von stark gefärbtem, homogenem Chromatin zustande gekommen sind. Jedenfalls ist aber für den Verlauf der Radiumkrankheit bis in spätere Larvenstadien hinein die mehr oder minder massenhafte Elimination von Zellen und Kernbestandteilen entweder durch Ausstossung aus dem Gewebeverband oder durch Nekrobiose innerhalb der Gewebe ausserordentlich charakteristisch.

Ein entsprechender Vorgang wurde von mir auch bei den Seeigeleiern, die mit bestrahlten Samenfäden befruchtet wurden, beobachtet. Die Ausstossung erfolgt hier während der Umwandlung der Morula zur Keimblase. Während bei normaler Entwicklung ihr Gallertkern durchsichtig ist und nur wenige eingewanderte sternförmige Mesenchymzellen einschliesst, wird er bei den Radiumkeimen je nach der Schwere des Falls mehr oder minder trüb und undurchsichtig, indem er sich mit ausgestossenen Kugeln und Körnchen, die wie ein Detritus aussehen, anfüllt. Es entsteht die auch von anderen pathologischen Prozessen in der Echinodermenentwicklung wohlbekannte Stereoblastula.

Der Prozess der Chromatinelimination findet in der Literatur ein Pendant in vergleichbaren Vorgängen, welche im letzten Jahre

durch die vorzüglichen Untersuchungen von Baltzer bekannt geworden sind. Bei der Wichtigkeit derselben auch für die hier verhandelten Fragen ist ein näheres Eingehen auf sie wohl gerechtfertigt.

Baltzer hat in zweijährigen mikroskopischen Studien einen Einblick in das Verhalten des Chromatins während der Karyokinese bei der Entwicklung von Echinodermenbastarden zu gewinnen versucht. Die Echinodermen sind hierfür ein ausserordentlich geeignetes Objekt, da man die im Mittelmeer häufig vorkommenden vier Arten von Seeigeln in verschiedenen Kombinationen mit sehr verschiedenem Erfolg untereinander kreuzen kann, wie mein Bruder und ich zuerst in einer Experimentaluntersuchung schon im Jahre 1886 nachgewiesen haben. Es gelang nun in der Tat bei einigen Bastardkombinationen sehr interessante Veränderungen an dem in das Ei eingeführten, ihm mehr oder minder artfremden Chromatin des Samenkerns festzustellen. Hierbei konnten drei verschiedenartige Fälle unterschieden werden, von denen ich indessen hier nur auf zwei Gruppen eingehen werde.

In der ersten Gruppe wurde der Samen von *Sphaerechinus*, in der zweiten von *Arbacia pustulosa* zur Befruchtung der Eier verschiedener Seeigel, besonders von *Strongylocentrotus* benutzt. Seine Untersuchungen über die erste Gruppe fasst Baltzer zu dem Schlussergebnis (S. 528) zusammen: „In den Bastardeiern *Strong.* ♀ × *Sphaer.* ♂ befinden sich unter den Chromosomen eine Anzahl von Elementen, die während der ersten zwei Karyokinesen aus dem normalen Teilungsvorgang des Kerns ausgeschieden werden und im Protoplasma liegen bleiben.“ Während der Trennung der Äquatorialplatte in die beiden Tochterplatten werden sie zwischen ihnen in der Mitte der Spindel vorgefunden. Bei der Bildung der bläschenförmigen Tochterkerne werden sie in diese gewöhnlich nicht mit aufgenommen, sondern werden neben ihnen nahe der Teilungsebene als verzernte, in die Länge gezogene Chromatinklumpen aufgefunden, die nachträglich ebenfalls noch bläschenförmig werden können. Sie setzen ihre Entwicklung eine Zeitlang noch selbständig fort. Baltzer nennt diesen Vorgang die *Elimination von Chromatin* und vertritt mit guten Gründen die Ansicht, dass die während der zwei ersten Kernteilungen eliminierten Chromosomen männliche Elemente sind. Durch Zählung der Chromosomen in den Spindeln

vor und nach der Elimination glaubt er noch die Behauptung rechtfertigen zu können, dass von den 20 väterlichen Elementen nur 16 oder 17 eliminiert werden, dagegen die übrigen vier die Teilungsvorgänge in gewöhnlicher Weise mitmachen. Das eliminierte Chromatin ist später dem völligen Untergang verfallen. Denn sobald sich eine Blastulahöhle entwickelt, „werden die Massen eliminierten Chromatins mit dem sie umgebenden Protoplasma ins Innere der Blastula abgestossen. Man findet hier Plasmakörper mit grossen, oft riesigen Kernblasen oder auch mehrpolige Mitosen,“ auch kompakte, homogene, stark färbbare Chromatinkugeln.

Baltzer sieht in dem referierten Vorgang eine Erkrankung, infolge deren gewöhnlich die Bastardlarven auf dem Keimblasenstadium absterben. Nur bei der Kombination Strong. ♀ × Sphaer. ♂ gelang es einzelne Larven bis zum Pluteus zu züchten. Da dieselben in ihren Kernen vorwiegend mütterliches Chromatin enthalten, zeigt ihr Skelett fast immer einen mütterlichen Charakter.

In der zweiten Gruppe, in welcher der Samen von Arbacia zur Befruchtung der Eier von verschiedenen Echiniden-Arten verwandt wurde, ist der Verlauf ein abweichender. Denn „in den Kernen des Bastardkeimes Strong. ♀ × Arb. ♂ ist bis zum Blastulastadium“ — so fasst Baltzer wieder das Ergebnis seiner mikroskopischen Untersuchungen zusammen — „der ganze Chromosomenbestand des Eikerns und des Spermakerns enthalten. Eine Elimination von Chromosomen findet bis zu diesem Stadium nicht statt.“ Auf dem Blastulastadium setzt dann aber ein ähnlicher Krankheitsprozess wie bei der ersten Gruppe ein.

„Es ist oft äusserst überraschend zu sehen, wie innerhalb weniger Stunden die Keime, die vordem ganz durchsichtig waren und rotierend umherschwammen, undurchsichtig werden, sich mit Haufen degenerierenden Zellenmaterials füllen und massenhaft auf dem Boden der Zuchtschalen herumliegen.“ Baltzer deutet diese Veränderung dahin, dass während der Umwandlung zur Keimblase eine Elimination des erkrankten Chromatins stattfindet. Nur wenige Exemplare bleiben bei dieser Veränderung am Leben, machen die Gastrulation durch und werden zu Plutei, deren Kalkskelett mütterliche Charaktere aufweist. Auch konnte an den Plutei durch Messungen ihrer Kerne und Vergleich mit denen



gesunder Keimblasen eine Abnahme der Kerngrösse, ferner durch Zählung der Chromosomen auf dem Spindelstadium eine Verminderung ihrer Zahl bis auf ungefähr die Hälfte nachgewiesen werden.

Einen Erklärungsgrund für die Chromatinelimination glaubt Baltzer in dem Umstand suchen zu müssen, dass durch die Bastardierung der Spermakern in ein ihm fremdes Plasma versetzt und dadurch in seinen Lebenseigenschaften geschädigt wird. In der Ausstossung des erkrankten Chromatins sieht er einen Gesundungsvorgang, eine Art Sanierung, die bei den wenigen Exemplaren, die in einer derartigen Kultur zu Plutei werden, wirklich geglückt ist. In diesem Sinne wird auf Seite 595 bemerkt: „Von dem Umfange, in dem die Elimination möglich ist und damit die Sanierung der Kerne, wird es abhängen, ob der Keim sich schliesslich noch weiter entwickelt oder nicht. Da sehen wir, dass die Mehrzahl der Blastulae und Gastrulae in dieser Periode abstirbt oder wenigstens die Entwicklung nicht fortsetzt. Diejenigen, die sich weiter entwickeln, haben mit nur sehr wenigen Ausnahmen verkleinerte Kerne.“

Die Beobachtungen von Baltzer und die an sie geknüpften Betrachtungen sind gewiss von grossem Interesse; sie lenken die Aufmerksamkeit auf ein Forschungsgebiet, auf welchem sich durch kritische und mühsame Chromosomenstudien wichtige Einblicke in das Zellenleben wohl noch werden gewinnen lassen. Gegen manche Angaben und Urteile von Baltzer können aber Einwände und Zweifel erhoben werden, erstens dagegen, ob bei der Ausbildung der Stereoblastula nur das väterliche, artfremde Chromatin eliminiert wird. Denn die Stereoblastula ist eine Erkrankungsform, die in der Echinidenentwicklung aus sehr verschiedenartigen Ursachen auftritt. Die Anfüllung des Gallertkerns mit detritusartigen Massen, durch welche die Keimblase ein dunkles, stark verändertes Aussehen gewinnt, in der Weiterentwicklung gehemmt und zum Zerfall gebracht wird, haben mein Bruder und ich, seitdem wir uns mit der Echinodermenentwicklung zu beschäftigen begonnen haben, sehr häufig beobachtet und für den Zustand den noch jetzt gebräuchlichen Namen der Stereoblastula eingeführt. Dieselbe ist nur der Ausdruck irgend einer Entwicklungsstörung; sie entsteht bei Befruchtung von Eiern, die durch längeres Liegen in Meerwasser überreif



geworden, oder durch schwachen Zusatz von Chemikalien zu normalem Seewasser, wie in den Loeb'schen Experimenten zur künstlichen Parthenogenese, geschädigt oder überfruchtet oder mit artfremdem Samen befruchtet worden sind. Stereoblastulae erhielt ich endlich auch bei meinen Experimenten, in denen gesunde Eier durch Samenfäden, die mit Radium bestrahlt worden waren, befruchtet wurden.

Die Trübung der Keimblasenhöhle durch Erfüllung mit Schollen und Körnern beruht in allen diesen Fällen wohl auf dem gleichen Vorgang, auf der Ausstossung zerfallender Zellen und abgestorbener Plasmamassen sowie pyknotisch gewordener Kerne. Dafür aber, dass in den Versuchen von Baltzer die in das Blastocoel eliminierten Kernmassen nur väterlicher Herkunft sein sollen, scheint mir der Beweis, zumal bei den Arbacia-männchen-Bastarden zurzeit zu fehlen. Wenn auch der Anstoss zur Erkrankung, wie Baltzer mit Recht annimmt, vom väterlichen Chromatin ausgeht, so kann doch auch bei Erkrankung der ganzen Zelle das mütterliche Chromatin in den Prozess mit hineingezogen werden, so dass die Kerne im ganzen der Nekrobiose verfallen.

Auch von den Froschlarven, deren Eier mit bestrahlten Samenfäden befruchtet worden waren, möchte ich keineswegs behaupten, dass die pyknotischen Kerne nur zugrunde gegangenes bestrahltes Chromatin sind. Denn einmal war es mir an dem ungünstigen Material nicht möglich, durch Chromosomenstudien mit Zählung den Nachweis für eine derartige Auffassung zu liefern, und dann ist hier ebenso wie bei den Baltzerschen Bastardlarven in Erwägung zu ziehen, ob nicht durch das erkrankte väterliche Chromatin auch das mütterliche bei ihrer Vermischung im Kern in Mitleidenschaft gezogen wird. Mit Sicherheit lässt sich daher zurzeit nur sagen, dass es im allgemeinen stärker geschädigte Zellen und Kerne sind, die im Laufe der Entwicklung entfernt werden.

Ein zweiter Einwand lässt sich gegen die Ansicht von Baltzer erheben, dass bei den vereinzelt Exemplaren von Plutei, die in den erkrankten Kulturen von Arbaciabastarden beobachtet werden, die Kerne durch Ausstossung von erkranktem Chromatin auf dem Blastulastadium in der von Baltzer vermuteten Weise saniert worden sind. Denn wie in der Beschreibung

der Experimente angegeben wird, finden sich in den kranken Kulturen unter vielen *Stereoblastulae* ab und zu auch einige normale oder annähernd normale, an der Oberfläche flottierende Keimblasen, bei denen daher keine oder nur eine minimale Chromatinelimination stattgefunden hat. Gerade von diesen aber stammen ohne Zweifel die gesunden oder nahezu normalen Plutei ab. So wenigstens ist es bei den Radiumlarven in meinen Experimenten mit *Echinus*material.

Mehr Berechtigung scheint mir hier die Annahme zu haben, dass in diesen Fällen das väterliche Chromatin unter den ihm ungünstigen Bedingungen in der ihm artfremden Zelle schon während der ersten Teilungen oder nach Analogie mit den Beobachtungen von Kupelwieser gleich nach seinem Eindringen ins Ei seine Vermehrungsfähigkeit eingebüsst hat, während sich das mütterliche Chromatin allein durch Karyokinese vermehrt. Auch auf diesem Wege würde das väterliche Chromatin in einer mehr unbemerkbaren Weise aus dem Entwicklungsprozess ausscheiden können, und es würden parthenogenetische Kerne von reduzierter Grösse und halber Chromosomenzahl entstehen, wie sie bei einzelnen Plutei von Baltzer nachgewiesen worden sind. Es ist das dieselbe Erklärung, die ich aufgestellt habe, um die so auffallend günstige Entwicklung der Radiumlarven zu verstehen, die bei 12 Stunden langer Bestrahlung der Samenfäden vor ihrer Verwendung zur Befruchtung normaler Eier erhalten wurden. Es handelt sich in diesen Fällen um eine vollständige oder teilweise Parthenogenese, verursacht durch eine vollständig oder teilweise verhinderte Vermehrungsfähigkeit des in das Ei eingeführten väterlichen Chromatins.

Die Erklärung ist freilich zurzeit, wie ich nicht unerwähnt lassen will, nur eine hypothetische.

Wie überall, so ist auch hier unsere Einsicht in die feineren Zusammenhänge im Zellenleben noch eine sehr unvollkommene, so dass wir von einem voll befriedigenden Verständnis weit entfernt sind und überhaupt zufrieden sein müssen, uns auf einem Forschungsweg zu befinden, der die Aussicht weiterer Erkenntnis in sich birgt. Ein solcher aber scheint mir sowohl in der Verfolgung des durch Radiumbestrahlung veränderten Spermakerns im Ei als in den feineren Chromosomenstudien bei Bastard-

befruchtung in der von Baltzer erfolgreich begonnenen Weise gegeben zu sein. Dass es an Vergleichspunkten zwischen den auf den beiden Wegen erhaltenen Ergebnissen schon jetzt nicht fehlt, glaube ich auf den vorausgegangenen Seiten gezeigt zu haben.

### Literaturverzeichnis.

#### A. Teil I.

- Aubertin und Delamarre: Action du radium sur le sang. Soc. biol., Bd. 64, 1908.
- Aubertin und Beaujard: Actions des rayons X sur le sang et la moelle osseuse. Arch. d. med. expér., Bd. XX, 1908.
- Bardeen, Charles Russell: Variations in susceptibility of amphibian ova to the X-rays at different stages of development. The anatomical Record, Volume III, April 1909.
- Barlow und Victor Bonney: The influence of radio-activity on the division of animal cells. Archives of the Middlesex Hospital, London 1909.
- Bergonié, J. und Tribondeau: Etude expérimentale de l'action des rayons X sur les globules rouges du sang. Soc. biol., Bd. 65, 1908.
- Birch-Hirschfeld: Die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf das Auge. Graefes Archiv f. Ophthalmologie LIX, H. 2.
- Bohn: 1. Influence des rayons du radium sur les animaux en voie de croissance. 2. Influence des rayons du radium sur les oeufs, vierges et fécondés et sur les premiers stades du développement. Compt. rend. 1903, CXXXVI, p. 1012, p. 1085.
- Danysz: De l'action pathogène des rayons et des émanations émis par le radium sur différents tissus et différents organismes. Compt. rend. de l'Acad. des sciences, 1904, Vol. 138, p. 461, 1903, Vol. 136, p. 1296.
- Guilleminot, M. H.: Effets des rayons X et des rayons du radium sur la cellule végétale. Journal de physiologie et de pathologie générale, 1908.
- Derselbe: De l'action des rayons du radium et des rayons X sur la germination. Comptes rendus de l'Association française pour l'avancement des sciences. Congrès de Reims 1907.
- Derselbe: Rayons X et radiations diverses. Actions sur l'organisme. Encyclopédie scientifique, Paris 1910.
- Guyot: Die Wirkung des Radiums auf die Gewebe. Centralbl. f. Pathol., Bd. XX, 1909.
- Derselbe: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Radiums auf das Hautgewebe. Arch. f. Dermatolog., 1909, Bd. 97, p. 211.
- Hasebrock: Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Entwicklung von *Plusia moneta*. Fortschr. d. Röntgenstrahlen, 1908, Bd. XII.
- Heinecke: Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Tiere. Münch. med. Wochenschr., 1903, S. 2090.

- Hertel, E.: Über die Einwirkung von Lichtstrahlen auf den Zellteilungsprozess. Zeitschr. f. allgem. Physiologie, Bd. V, 1905.
- Hertwig, Oscar: Die Radiumstrahlung in ihrer Wirkung auf die Entwicklung tierischer Eier. Mitteilung vom 15. Juli 1909. Sitzungsber. der Königl. Preuss. Akad. d. Wissensch., 1910, XI.
- Derselbe: Neue Untersuchungen über die Wirkung der Radiumstrahlung auf die Entwicklung tierischer Eier. Mitteilung vom 28. Juli 1910. Sitzungsber. der Königl. Preuss. Akad. d. Wissensch., 1910, XXXIX.
- Derselbe: Die Wirkung der Radiumstrahlung auf die Entwicklung tierischer Eier. Die Umschau, 1911, Nr. 1.
- Hoffmann: Über die Wirkung der Radiumstrahlen auf Bakterien. Hygienische Rundschau, 1903, S. 914.
- Koernicke, M.: Über die Wirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen auf pflanzliche Gewebe und Zellen. Berichte der deutschen botanischen Gesellschaft, Bd. XXIII, 1905, p. 404.
- Derselbe: Weitere Untersuchungen über die Wirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Pflanzen. Ebenda, p. 324.
- Levy, Oscar: Mikroskopische Untersuchung zu Experimenten über den Einfluss der Radiumstrahlen auf embryonale und regenerative Entwicklung. Arch. f. Entwickl.-Mech., Bd. 21, 1906.
- Lindenborn, K.: Über Röntgentumoren. Beitr. z. Klin. Chir., 1908, Bd. 59.
- London, E. S.: Das Radium in der Biologie und Medizin. Leipzig 1911.
- Perthes: Versuche über den Einfluss der Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Zellteilung. Deutsche med. Wochenschr., Jahrg. 30, 1904.
- Régaud und Dubreuil: Actions des rayons de Röntgen sur le testicule du lapin. I. Conservation de la puissance virile et stérilisation. Soc. biol., Bd. 63, 1907.
- Schaper: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Radiumstrahlen und der Radiumemanation auf embryonale und regenerative Vorgänge. Anat. Anzeiger, Bd. 25, p. 298, 1904.
- Derselbe: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Radiums auf embryonale und regenerative Entwicklung. Deutsche med. Wochenschr., 1904.
- Seldin: Über die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf innere Organe und den Gesamtorganismus der Tiere. Diss. Königsberg 1904.
- Schmidt, H. E.: Über den Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Entwicklung von Amphibieneiern. Arch. f. mikroskop. Anat., Bd. 71, 1907.
- Schumann, E.: Über die Entstehung bösartiger Neubildungen auf der röntgenbestrahlten Haut. Arch. f. klin. Chirurgie, 1907, Bd. 84.
- Schwarz, Gottwald: Über die Wirkung der Radiumstrahlen. eine physiologisch-chemische Studie am Hühnerei. Archiv f. Physiologie, Bd. 100, Bonn 1903.
- Thies: Wirkung der Radiumstrahlen auf verschiedene Gewebe und Organe. Mitt. aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, 1905.
- Tur, Jan.: Sur les malformations embryonnaires, obtenues par l'action du radium sur les oeufs de la poule. Comptes rendus des séances de la Société de Biologie, Juli 1904, T. LVII, p. 236.

- Tur, Jan.: Sur l'influence des rayons du radium sur le développement de la roussette *Scyllium canicula*. Arch. de Zoologie expér. et générale, 1906, Vol. V.
- Derselbe: Nouvelle série d'expériences sur l'action tératogène des rayons du radium sur les embryons de la Poule. Comptes rendus de la Société scientifique de Varsovie. Warschau 1908.
- Derselbe: Expériences sur l'influence des rayons du radium sur les embryons du canard. (*Anas dom.*) Comptes rendus de la Société scientifique de Varsovie, 1909. Warschau 1909.
- Werner: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Radiumstrahlen auf tierische Gewebe und die Rolle des Lecithins in denselben. Zentralbl. f. Chirurgie, 1904.
- Derselbe: Zur Kenntnis und Verwertung der Rolle des Lecithins bei der biologischen Wirkung der Radium- und Röntgenstrahlen. Deutsche med. Wochenschr., 1905.
- Zuelzer: Über die Wirkung der Radiumstrahlen auf Protozoa. Arch. f. Protistenkunde, 1905.

## B. Teil II.

- Baltzer, F.: Über die Beziehung zwischen dem Chromatin und der Entwicklung und Vererbungsrichtung bei Echinodermenbastarden. Arch. f. Zellforsch., Bd. V, 1910.
- Bataillon, E.: L'embryogenèse complète provoquée chez les Amphibiens par piqûre de l'oeuf vierge, larves parthénogénésiques de *Rana fusca*. Comptes rendus des séances de l'académie des sciences. Paris 1910.
- Derselbe: Le problème de la fécondation circonscrit par l'imprégnation sans amphimixie et la parthénogenèse traumatique. Archives de Zoologie expérimentale et générale, V Sér., T. VI, 1910.
- Boveri, Th.: Über partielle Befruchtung. Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphologie u. Physiologie in München, Bd. IV, 1888.
- Brachet: Recherches sur l'ontogenèse des Amphibiens urodèles et Anoures. Arch. de biologie, T. 19, 1902.
- Derselbe: Gastrulation et formation de l'embryon chez les chordés. Anat. Anz., Bd. XXVII, 1905.
- Godlewski, E.: Untersuchungen über die Bastardierung der Echiniden- und Crinoidenfamilie. Arch. f. Entw.-Mech., Bd. 20, 1906.
- Hertwig, Oscar: Urmund und Spina bifida. Eine vergleichend-morphologische, teratologische Studie an missgebildeten Froscheiern. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 39, 1892.
- Derselbe: Beiträge zur experimentellen Morphologie und Entwicklungsgeschichte. Die Entwicklung des Froscheies unter dem Einfluss schwächerer und stärkerer Kochsalzlösung. Arch. f. mikr. Anat., Bd. XLIV, 1895.
- Derselbe: Experimentelle Erzeugung tierischer Missbildungen. Festschr. f. Karl Gegenbaur. Leipzig 1896.
- Derselbe: Über den Wert der ersten Furchungszellen für die Organbildung des Embryos. Experimentelle Studien am Frosch- und Tritonei. Arch. f. mikr. Anat., Bd. XLII, 1893.

- Hertwig, Oscar: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Wirbeltiere. IX. Auflage. Jena 1910.  
 Derselbe: Allgemeine Biologie. III. Auflage. Jena 1910.  
 Hertwig, Oscar und Richard: Experimentelle Untersuchungen über die Bedingungen der Bastardbefruchtung. Jena 1885.  
 Kupelwieser, H.: Entwicklungserregung bei Seeigeleiern durch Molluskensperma. Arch. f. Entw.-Mech., Bd. 27, 1909.  
 Loeb, J.: Über die Natur der Bastardlarve zwischen dem Echinodermenei und Molluskensamen. Arch. f. Entw.-Mech., Bd. 26, 1908.  
 Roux, W.: Über die künstliche Hervorbringung halber Embryonen durch Zerstörung einer der beiden ersten Furchungskugeln. Virchows Arch., Bd. CXIV, 1888.  
 Teichmann, E.: Über Furchung befruchteter Seeigeleier ohne Beteiligung des Spermakerns. Jenaische Zeitschr. f. Naturw., Bd. 37, 1902.

### Erklärung der Abbildungen auf Taf. I—VI.

Über die Herstellung der Abbildungen auf Tafel I—VI ist zu bemerken, dass von den Embryonen und den Durchschnitten zuerst mikrophotographische Aufnahmen gemacht und auf den Kopien derselben noch das feinere Detail mit Tusche und Bleistift eingezeichnet wurde. Die so gewonnenen Abbildungen sind durch Lichtdruck vervielfältigt worden. Jüngere Embryonen und Larven sind zwölfmal, ältere Larven achtmal vergrößert worden.

Für alle Durchschnitsbilder auf den Tafeln IV—VI gelten folgende Bezeichnungen.

au = Augenbecher.	mf = Medullarfalte.
az = ausgestossene Zellen.	mp = Medullarplatte.
bl = Blastula- od. Keimblasenhöhle.	mr = Medullarrohr.
blk = Blutkügelchen.	mt = Myotom. Muskelplatte.
ch = Chorda.	ms = Mesodermsegment.
dh = Darmhöhle.	nf = Neurofibrillenschicht. Rand-
dpf = Dotterpfropf.	schleier.
gf = Gefässe.	s = Septum. Scheidewand.
h = Herz.	sch = Schwanz.
hb = Hörbläschen.	sp = Spaltraum im Epithel.
hm = Haftnapf.	tr = Trichter der Vorniere.
hp = Hirnplatte.	ul = Urmundlippe
hr = Hirnrohr.	um = Urmund.
hv = Hirnventrikel.	uw = Umwachsungsrand.
k = Kiemenfäden.	v = Verbindungsstück zwischen
kb = Kiemenblättchen.	Medullarplatte und Dotter.
kd = Kiemendeckelfalte.	vn = Vornierenkanälchen.
Kd = Kopfdarmhöhle.	z = Zotten.
l = Linsensäckchen.	z* = als Höcker vorspringende
lh = Leibeshöhle.	Epidermiszelle.
lz = Leberzylinder.	



## Tafel I.

Alle Embryonalstadien sind bei der photographischen Aufnahme um das 12fache vergrößert.

Fig. 1 und 2. Befruchtete Froscheier wurden nach beendeter Zweiteilung 15 Minuten mit Radium II bestrahlt (am 24. März). Anomale Gastrulation am zweiten Tag nach Befruchtung. Konservierung in Formalin am 26. März ( $\alpha^2$ ).

Fig. 1. Ansicht des Blastoporus und Dotterpfropfs von oben.

Fig. 2. Seitliche Ansicht desselben Eies.

Fig. 3—5. Befruchtete Froscheier wurden nach beendeter Zweiteilung 5 Minuten mit Radium II bestrahlt (am 24. März). Anomale Gastrulation am zweiten Tag nach der Befruchtung. Konservierung in Formalin am 26. März ( $\beta^2$ ). Ansicht des weit geöffneten Blastoporus mit dem Riesendotterpfropf bei drei verschiedenen Eiern.

Fig. 6 und 7. Froscheier mit Samen befruchtet, der aus der Samenblase entnommen und während 5 Minuten mit Radium I am 17. März bestrahlt wurde. Anomale Gastrulation am zweiten Tag nach der Befruchtung. Konservierung in Pikrin-Sublimat am 19. März ( $S^{12}$  I). Ansicht des weit geöffneten Blastoporus mit dem Riesendotterpfropf von zwei Eiern in verschiedener Lage.

Fig. 8—14. Froscheier mit Samen befruchtet, der aus der Samenblase entnommen und während 15 Minuten mit Radium I am 15. März bestrahlt wurde. ( $S^7$ .)

Fig. 8—10. Anomale Gastrulation am zweiten Tag nach der Befruchtung (17. März). ( $S^7$  II.) Konservierung in Pikrin-Sublimat, resp. Formalin. Drei Eier mit Riesendotterpfropf.

Fig. 11—14. Vier Eier am dritten Tag (18. März) nach der Befruchtung ( $S^7$  III). Konserviert in Pikrin-Sublimat. Vier verschiedene Grade mehr oder minder gestörter Entwicklung.

Fig. 11. Ei mit Spina bifida.

Fig. 12. Ei mit enger Medullarrinne und kleinem Dotterpfropf am hinteren Ende.

Fig. 13. Ei mit Hirnplatte und Medullarwülsten mit weit geöffnetem Blastoporus und grossem Dotterpfropf am hinteren Ende.

Fig. 14. In der Entwicklung weit zurückgebliebenes Ei mit pathologischer Gastrulation. Riesendotterpfropf.

Fig. 15—18. Froscheier mit Samen befruchtet, der aus dem Hoden gewonnen 15 Minuten lang am 15. März mit Radium I bestrahlt wurde. ( $S^{10}$ .)

Fig. 15 und 16. Zwei Eier am zweiten Tag (17. März) nach der Befruchtung mit Riesendotterpfropf in Formalin konserviert. ( $S^{10}$  I.)

Fig. 17 und 18. Zwei Eier am dritten Tag (18. März) nach der Befruchtung in Formalin konserviert. ( $S^{10}$  II.)

Fig. 17. Ei mit Kopfende, offener Medullarrinne und Dotterpfropf am hinteren Ende. ( $S^{10}$  II b.)

Fig. 18. Ei mit offener Hirnplatte und Riesendotterpfropf im weit geöffneten Blastoporus. ( $S^{10}$  II a.)

- Fig. 19—28. Froscheier mit Samen befruchtet, der durch Zerkleinerung des Hodens gewonnen eine halbe Stunde mit Radium I am 17. März bestrahlt wurde. (S<sup>13</sup>.)
- Fig. 19 und 20. Zwei Eier am zweiten Tag (19. März) nach der Befruchtung in Pikrin-Sublimat konserviert mit weit geöffnetem Blastoporus und grossem Dotterpfropf. (S<sup>13</sup> I.)
- Fig. 21—28. Acht Eier am dritten Tag (20. März) nach der Befruchtung teils in Pikrin-Sublimat, teils in Formalin konserviert. Verschiedene Formen und Grade mehr oder minder gestörter Entwicklung. (S<sup>13</sup> II.)
- Fig. 21 und 22. Konserviert in Pikrin-Sublimat.
- Fig. 23 und 24. Konserviert in Formalin; früheste Stadien der Spina bifida, da in der Umgebung des dorsalen Riesendotterpfropfes sich die Urmundlippen in halbe Medullarplatten und Chorda-Anlagen sondern.
- Fig. 25 und 26. Zwei Eier mit kaudalwärts gelagertem grossem Dotterpfropf, vor dem sich das Kopfende mit Medullarrinne gebildet hat. Fig. 25 in Pikrin-Sublimat, Fig. 26 in Formalin konserviert.
- Fig. 27 in Pikrin-Sublimat, Fig. 28 in Formalin konservierte Eier sind Beispiele von weiter als in Fig. 21—24 entwickelter Spina bifida, da sich vor dem Dotterpfropf das Kopfende mit Hirnplatte schon besser ausgebildet.
- Fig. 29. Normale Kontrollarve zu S<sup>13</sup> am dritten Tag (20. März) nach der Befruchtung (17. März).
- Fig. 30 und 31. Froscheier mit Samen befruchtet, der durch Zerkleinerung des Hodens gewonnen eine halbe Stunde mit Radium I am 13. März bestrahlt wurde. (S<sup>2</sup>.) Pathologisch entwickelte Stadien am dritten Tag (16. März) nach der Befruchtung. (S<sup>5</sup> I.)
- Fig. 32—35. Froscheier mit Samen befruchtet, der aus der Samenblase genommen und eine Stunde lang mit Radium I am 15. März bestrahlt wurde. (S<sup>8</sup>.) Pathologische Stadien am dritten Tag (18. März) nach der Befruchtung (S<sup>8</sup> II) in Pikrin-Sublimat konserviert. Fig. 32—34. Früheste Stadien der Spina bifida, da die Urmundlippen in der Umgebung des Riesendotterpfropfes sich in halbe Medullarplatte und Chorda-Anlage zu sondern beginnen und am Kopfende eine Hirnplatte sich unterscheiden lässt. Fig. 32 ist dasselbe Ei wie Fig. 34, nur in seitlicher Ansicht.
- Fig. 35. Etwas besser und weiter entwickeltes Ei mit längerem Kopfende und tiefer Medullarrinne. Der grosse Dotterpfropf ist am hinteren Ende des Embryo auf die rechte Körperseite verschoben (S<sup>8</sup> IIa).
- Fig. 36—40. Froscheier mit Samen befruchtet, der durch Zerkleinerung des Hodens gewonnen eine Stunde lang mit Radium I am 13. März bestrahlt wurde. (S<sup>6</sup>.) Stadien am dritten Tag (16. März) nach der Befruchtung (S<sup>6</sup> I) in Pikrin-Sublimat konserviert.
- Fig. 36 und 37. Eier mit weitem Blastoporus und Riesendotterpfropf.
- Fig. 38—40. Drei frühe Stadien mit Spina bifida, ähnlich wie in den Fig. 21—24, 27 und 28.

## Tafel II.

Fig. 1—18 sind 12 mal; Fig. 19—38 sind 8 mal vergrößert.

- Fig. 1—7. Froscheier mit Samen befruchtet, der durch Zerkleinerung des Hodens gewonnen 3 Stunden lang mit Radium I am 12. März bestrahlt wurde. (S<sup>2</sup>.)
- Fig. 1. Embryo vom dritten Tag (15. März) nach der Befruchtung, mit offener Medullarrinne und Urmundrest mit freiem Dotterpfropf in der Rückengegend. Spina bifida. (S<sup>2</sup> IV.)
- Fig. 2 und 3. Zwei Embryonen vom dritten Tag (15. März) abends nach der Befruchtung, mit offener Medullarrinne. (S<sup>2</sup> V.)
- Fig. 4 und 5. Zwei Embryonen mit Spina bifida vom vierten Tag (16. März) nach der Befruchtung (S<sup>2</sup> VI.)
- Fig. 4. Mit gespaltenem hinteren Rumpfteile, freiem Dotterpfropf und doppeltem Schwanz. (S<sup>2</sup> VI.)
- Fig. 6 und 7. Zwei Embryonen vom fünften Tag (17. März) nach der Befruchtung, konserviert in Pikrin-Sublimat. (S<sup>2</sup> VII.)
- Fig. 6. Embryo mit gespaltenem, hinteren Rumpfteile, freiem Dotterpfropf und doppeltem Schwanz.
- Fig. 7. Am besten entwickelter, 5 Tage alter Embryo dieser Versuchsreihe (S<sup>2</sup> VII) mit geschlossenem Nervenrohr und kurzem Schwanz.
- Fig. 8—10. Froscheier mit Samen befruchtet, der durch Zerkleinerung des Hodens gewonnen 3 Stunden lang mit Radium I am 15. März bestrahlt wurde. (S<sup>9</sup>.)
- Fig. 8 und 9. Zwei Embryonen vom dritten Tag (18. März) nach der Befruchtung mit weit geöffnetem Blastoporus am hinteren Ende und grossem Dotterpfropf. (S<sup>9</sup> II.) Konserviert in P. E. S.
- Fig. 10. Embryo vom vierten Tag (19. März) nach der Befruchtung mit frei liegender Hirnplatte (Anencephalie). (S<sup>9</sup> III.) Konserviert in P. E. S.
- Fig. 11 und 12. Froscheier mit Samen befruchtet, der durch Zerkleinerung des Hodens gewonnen 12 Stunden lang mit Radium I vom 17. bis 18. März bestrahlt wurde. Konserviert in P. E. S. (S<sup>15</sup>.)
- Fig. 11. Embryo mit Spina bifida vom dritten Tag (21. März) nach der Befruchtung (18. März). (S<sup>15</sup> II.)
- Fig. 12. Embryo mit offener Medullarrinne und kleinem Dotterpfropf am hinteren Rumpfteile vom dritten Tag (21. März) nach der Befruchtung. (S<sup>15</sup> II b.)
- Fig. 13 und 14. Froscheier mit Samen befruchtet, der durch Zerkleinerung des Hodens gewonnen und eine halbe Stunde mit Radium I am 17. März bestrahlt wurde. (S<sup>15</sup>.)
- Fig. 13. Embryo mit Spina bifida und doppeltem Schwanzhöcker vom vierten Tag (21. März) nach der Befruchtung. (S<sup>15</sup> III.) Pikrin-Sublimat.
- Fig. 14. Embryo vom fünften Tag (22. März) nach der Befruchtung. (S<sup>15</sup> IV.) Pikrin-Sublimat.
- Fig. 15—17. Froscheier mit Samen befruchtet, der der Samenblase entnommen und 5 Minuten mit Radium I am 17. März bestrahlt

wurde. (S<sup>12</sup>.) Verschiedene Formen monströser Entwicklung mit Spina bifida vom dritten Tag (20. März) nach der Befruchtung. Formalin. (S<sup>12</sup> II.)

- Fig. 18. 4 Tage alte normale Kontrollarve zu Versuch S<sup>13</sup>. Befruchtung am 17. März, Konservierung am 21. März, S<sup>13</sup> III. 12mal vergr.
- Fig. 19. 5 Tage alte normale Kontrollarve zu Versuch S<sup>13</sup>. Konserviert am 22. März, S<sup>13</sup> IV. 8mal vergr.
- Fig. 20. 6 Tage alter Embryo des Versuchs S<sup>8</sup>. Samen aus Samenblase am 15. März eine Stunde mit Radium I bestrahlt. Embryo am 21. März in Pikrin-Essig-Sublimat konserviert. (S<sup>8</sup> III.)
- Fig. 21. 6 Tage alter Embryo des Versuchs S<sup>9</sup>. Samen aus zerkleinertem Hoden am 15. März 3 Stunden mit Radium I bestrahlt. Embryo am 21. März in Pikrin-Essig-Sublimat konserviert. (S<sup>9</sup> IV.)
- Fig. 22 und 23. 7 Tage alte Embryonen des Versuchs S<sup>14</sup>. Samen aus zerkleinertem Hoden am 17. März mit Radium II 5 Minuten bestrahlt. Embryonen am 24. März in Pikrin-Essig-Sublimat konserviert. (S<sup>14</sup> II.)
- Fig. 24—26. 9 Tage alte Embryonen des Versuchs S<sup>12</sup>. Samen aus Samenblase 5 Minuten mit Radium I am 17. März bestrahlt. Embryonen am 26. März in Pikrin-Essig-Sublimat konserviert. (S<sup>12</sup> V.)
- Fig. 27—38. Verschieden alte Embryonen des Versuchs S<sup>15</sup>. Samen aus zerkleinerten Hoden vom 17. März 5 1/2 Uhr abends bis 18. März 9 1/2 Uhr früh, also 12 Stunden, mit Radium I bestrahlt. Embryonen in Pikrin-Essig-Sublimat konserviert.
- Fig. 27. 4 Tage alte Radiumlarve am 22. März konserviert. (S<sup>15</sup> III.)
- Fig. 28. 4 Tage alte Kontrollarve zu Versuch S<sup>15</sup> aus kleinem Ei entwickelt.
- Fig. 29 und 30. 5 Tage alte Radiumlarve am 23. März konserviert. (S<sup>15</sup> IV.)
- Fig. 31. 5 Tage alte Kontrollarve zu Versuch S<sup>15</sup> aus kleinem Ei entwickelt.
- Fig. 32 und 33. Zwei 8 Tage alte Radiumlarven am 26. März konserviert. (S<sup>15</sup> V.)
- Fig. 34—36. Drei 9 Tage alte Radiumlarven am 27. März konserviert. (S<sup>15</sup> VI.)
- Fig. 37. 8 Tage alte Kontrollarve zu Versuch S<sup>15</sup> aus kleinem Ei gezüchtet. (S<sup>15</sup> V Kontrolle.)
- Fig. 38. 9 Tage alte Kontrollarve zu Versuch S<sup>15</sup> aus kleinem Ei gezüchtet. (S<sup>15</sup> VI Kontrolle.)

### Tafel III.

Fig. 12 ist 12mal, alle übrigen Figuren sind 8mal vergrößert.

- Fig. 1 und 2. Zwei 11 Tage alte Radiumlarven des Versuchs S<sup>14</sup>. Samen aus zerkleinertem Hoden 5 Minuten mit Radium II am 17. März bestrahlt. Embryonen am 28. März in Pikrin-Essig-Sublimat konserviert. (S<sup>14</sup> IV.)
- Fig. 3. 9 Tage alte Radiumlarve des Versuchs S<sup>17</sup>. Samen aus Samenblase 50 Minuten lang zwischen zwei Radiumkapseln II und III am 21. März bestrahlt. Larve am 30. März in Pikrin-Essig-Sublimat konserviert. (S<sup>17</sup> VII.)

- Fig. 4—6. Drei Radiumlarven des Versuchs S<sup>15</sup>. Samen aus Hoden 12 Stunden lang vom 17. bis 18. März mit Radium I bestrahlt, in Pikrin-Essig-Sublimat konserviert. Larve der Fig. 4. 10 Tage alt, am 28. März konserviert. (S<sup>15</sup> VII.) Larve der Fig. 5. 9 Tage alt, am 27. März konserviert. (S<sup>15</sup> VI.) Larve der Fig. 6. 13 Tage alt. (S<sup>15</sup> X.)
- Fig. 7—12. Vier Radiumlarven des Versuchs S<sup>19</sup>. Samen aus Samenblase am 21. März 10<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Uhr bis 5 Uhr 25 Minuten, also 6 Stunden 40 Minuten, zwischen zwei Radiumkapseln II und III bestrahlt. In Pikrin-Essig-Sublimat konserviert. Die vier Larven der Fig. 7, 8, 9 und 10 sind 10 Tage alt, am 31. März konserviert und aus grossen Eiern gezüchtet. (S<sup>19</sup> VI und VII.) Die Larve der Fig. 11 ist 6 Tage alt und aus kleinem Ei gezüchtet, am 27. März konserviert. (S<sup>19</sup> IV.) Der Embryo der Fig. 12 ist 3 Tage alt und am 24. März in Formalin konserviert. (S<sup>19</sup> III.)
- Fig. 13. 7 Tage alte normale Kontrollarve aus dem Versuch S<sup>14</sup>. (S<sup>14</sup> II Kontrolle.)
- Fig. 14. 6 Tage alte normale Larve der Kontrolle zu Versuch S<sup>19</sup> IV. Befruchtet 21. März, konserviert 27. März.
- Fig. 15. 8 Tage alte Radiumlarve des Versuchs S<sup>19</sup>. In Pikrin-Essig-Sublimat konserviert. Samen aus Samenblase am 21. März 6 Stunden 40 Minuten zwischen zwei Radiumkapseln II und III bestrahlt. (S<sup>19</sup> V.)
- Fig. 16. 8 Tage alte normale Larve der Kontrolle zu Versuch S<sup>19</sup>. (Vergleiche mit Fig. 15.) (S<sup>19</sup> V Kontrolle.)
- Fig. 17. 13 Tage alte Radiumlarve von Versuch S<sup>15</sup>. Samen aus zerkleinertem Hoden 12 Stunden lang mit Radium I vom 17. bis 18. März bestrahlt. Befruchtung des Eies am 18. März, Radiumlarve konserviert am 31. März. (S<sup>15</sup> X.)
- Fig. 18—20. Drei normale Larven von der Kontrolle zu Versuch S<sup>15</sup> im Alter von 9 Tagen (Fig. 18, S<sup>15</sup> VI), von 10 Tagen (Fig. 19, S<sup>15</sup> VII) und von 12 Tagen (Fig. 20, S<sup>15</sup> IX).
- Fig. 21. 12 Tage alte Radiumlarve von Versuch S<sup>15</sup>. Siehe Erklärung zu Fig. 17. Vergleiche die gleichalterige zugehörige Kontrollarve Fig. 20. Befruchtung 18. März, konserviert 30. März. (S<sup>15</sup> IX.)
- Fig. 22. Eine zweite 8 Tage alte Radiumlarve des Versuchs S<sup>19</sup>. Vergleiche die Erklärung zu Fig. 15, in welcher die andere gleichalterige Larve desselben Versuchs abgebildet ist. (S<sup>19</sup> V.)

#### Tafel IV.

Die auf Taf. IV—VI abgebildeten Durchschnitte sind mit Mikroskop Leitz, Linse 3, Ocular I, II oder III photographisch aufgenommen. Auf den Kopien wurde noch das feinere Detail mit Tusche und Bleistift eingezeichnet.

- Fig. 1. Querschnitt durch ein anomales Gastrulastadium des 2 Tage alten, in Fig. 7 (Taf. I) abgebildeten Eies aus der Versuchsserie S<sup>12</sup>. Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I 5 Minuten. Konserviert in Pikrin-Sublimat. (S<sup>12</sup> I.)

- Fig. 2 und 3. Zwei Querschnitte durch einen 4 Tage alten, in Fig. 13 (Taf. II) abgebildeten Embryo mit Spina bifida und doppeltem Schwanzlappen aus der Versuchsreihe S<sup>13</sup>. Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I 30 Minuten. Konserviert in Pikrin-Sublimat. (S<sup>13</sup> III.) Fig. 2. Schnitt durch den vorderen Teil der Urmundspalte. Fig. 3. Schnitt durch die Abgangsstelle der Schwanzlappen.
- Fig. 4. Querschnitt durch einen 4 Tage alten, in Fig. 11 (Taf. II) abgebildeten Embryo mit Spina bifida aus der Versuchsreihe S<sup>15</sup>. Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I 12 Stunden. (S<sup>15</sup> II.) Konserviert in Pikrin-Sublimat. Schnitt durch die Urmundspalte.
- Fig. 5 und 6. Zwei Querschnitte durch den 3 Tage alten, in Fig. 11 (Taf. I) abgebildeten Embryo mit Spina bifida aus der Versuchsreihe S<sup>7</sup>. Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I 15 Minuten. (S<sup>7</sup> III.) Konserviert in Pikrin-Sublimat.
- Fig. 7 und 8. Zwei Querschnitte durch den 3 Tage alten, in Fig. 34 (Taf. I) abgebildeten Embryo mit Spina bifida aus der Versuchsreihe S<sup>8</sup>. Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I eine Stunde. (S<sup>8</sup> II.) Konserviert in Pikrin-Sublimat.
- Fig. 7. Querschnitt in der Mitte des Dotterpfropfes.
- Fig. 8. Querschnitt durch das in Entstehung begriffene Kopfbende mit rinnenförmiger Hirnplatte (hp), mit Chorda (ch) und Kopfdarmhöhle (Kd).
- Fig. 9 und 10. Zwei Querschnitte durch den 5 Tage alten, in Fig. 6 (Taf. II) abgebildeten Embryo mit Spina bifida und zwei Schwänzen aus der Versuchsreihe S<sup>3</sup>. Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I während 3 Stunden. (S<sup>3</sup> VII.) Konserviert in Pikrin-Sublimat. Fig. 9. Schnitt durch vorderen Bereich der Urmundspalte. Fig. 10. Schnitt durch Beginn der Schwanzenden.
- Fig. 11 und 12. Zwei Querschnitte durch den 3 Tage alten, in Fig. 35 (Taf. I) abgebildeten Embryo mit seitwärts verschobenem Dotterpfropf aus der Versuchsreihe S<sup>6</sup>. Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I während einer Stunde. (S<sup>6</sup> II.) Konserviert in Pikrin-Sublimat.

#### Tafel V.

- Fig. 1 und 2. Zwei Querschnitte durch den vorderen Abschnitt des in Fig. 13 (Taf. II) abgebildeten, 4 Tage alten Embryo mit Spina bifida. (S<sup>13</sup> III.) Halbstündige Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I. Zwei Querschnitte durch die Gegend mit Spina bifida sind schon in Fig. 2 und 3 (Taf. IV) abgebildet.
- Fig. 1. Etwas schräg geführter Schnitt durch die Ohrgegend.
- Fig. 2. Schnitt am Übergang der Medulla oblongata ins Rückenmark.
- Fig. 3. Querschnitt durch die Augengegend des in Fig. 14 (Taf. II) abgebildeten, 5 Tage alten Embryo. (S<sup>13</sup> IV.) Halbstündige Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I. Augenbecher mit Linse.
- Fig. 4 und 5. Zwei Querschnitte durch den Kopf des in Fig. 24 (Taf. II) abgebildeten, 9 Tage alten Embryo. (S<sup>13</sup> Va.) 5 Minuten lange Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I.



- Fig. 4. Querschnitt durch die Ohrgegend mit beiden Hörbläschen.  
 Fig. 5. Querschnitt durch die Augengegend mit rudimentärem Augenbecher.  
 Fig. 6. Querschnitt durch die Ohrgegend des in Fig. 22 (Taf. II) abgebildeten 7 Tage alten Embryo. (S<sup>14</sup> II.) 5 Minuten lange Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I.  
 Fig. 7. Durchschnitt durch eine ektodermale Geschwulst der Epidermis des in Fig. 7 (Taf. II) abgebildeten Embryo. (S<sup>3</sup> VII b.) Dreistündige Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I.  
 Fig. 8. Querschnitt durch die Ohr- und Herzgegend der in Textfig. 2 b abgebildeten, 6 Tage alten Kontrollarve zu Versuch  $\alpha$ <sup>3</sup>.  
 Fig. 9. Querschnitt durch den Anfang des Rückenmarks und die Herzgegend der in Textfig. 2 a abgebildeten, 6 Tage alten Radiumlarve  $\alpha$ <sup>3</sup>. Entstanden aus einem Ei, das während der Zweiteilung 15 Minuten mit Radium III bestrahlt worden war. Verkümmerte Herzanlage. Starke Bauchwassersucht.  
 Fig. 10 und 11. Zwei Querschnitte durch den vorderen Abschnitt des in Fig. 10 (Taf. II) abgebildeten, 4 Tage alten Embryo mit freiliegender Hirnplatte (Anencephalie). (S<sup>9</sup> III.) Dreistündige Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I.  
 Fig. 10. Querschnitt am Übergang der Hirnplatte in die Medullarplatte.  
 Fig. 11. Stärker vergrößerter Querschnitt durch die rinnenförmig gekrümmte Hirnplatte mit Abgangsstelle der beiden rudimentären Augenanlagen.  
 Fig. 12. Querschnitt durch das Hirnrohr einer 9 Tage alten Larve. (S<sup>14</sup> III b.) 5 Minuten lange Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I.  
 Fig. 13. Querschnitt durch das Hirnrohr an der Abgangsstelle der Augenblase einer 9 Tage alten Larve. (S<sup>14</sup> III a.) 5 Minuten lange Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I.

#### Tafel VI.

- Fig. 1. Querschnitt durch das Hirn mit beiden Augenbechern der in Fig. 32 (Taf. II) abgebildeten, 8 Tage alten Larve. (S<sup>15</sup> V.) 12 Stunden lange Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I. Links Augenbecher mit Linse.  
 Fig. 2. Querschnitt durch die Medulla oblongata und Ohrbläschen der in Fig. 4 (Taf. III) abgebildeten, 10 Tage alten Larve. (S<sup>15</sup> VII.) 12 Stunden lange Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I. Trennung der Medulla oblongata in zwei Hälften durch eine Scheidewand.  
 Fig. 3. Querschnitt durch die Medulla oblongata der in Fig. 15 (Taf. III) abgebildeten, 8 Tage alten Larve. (S<sup>19</sup> Va.) 6 Stunden 40 Minuten lange Bestrahlung der Samenfäden zwischen zwei Radiumkapseln. Trennung der Medulla oblongata in zwei Hälften durch eine bindegewebige Scheidewand.  
 Fig. 4. Querschnitt durch die Ohrgegend und Medulla oblongata der in Fig. 7 (Taf. II) abgebildeten, 5 Tage alten Larve. (S<sup>3</sup> VII b.) Medulla oblongata ist in zwei Hälften getrennt. 3 Stunden lange Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I.

- Fig. 5. Querschnitt durch die Ohrgegend der in Fig. 27 (Taf. II) abgebildeten, 4 Tage alten Larve. (S<sup>15</sup> III b.) Ein Rest der Keimblasenhöhle ist noch erhalten. 12 Stunden lange Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I.
- Fig. 6. Querschnitt durch die Ohrgegend der in Fig. 32 (Taf. II) abgebildeten, 8 Tage alten Larve. (S<sup>15</sup> V.) 12 Stunden lange Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I.
- Fig. 7. Querschnitt durch die Vornierengegend der in Fig. 24 (Taf. II) abgebildeten, 9 Tage alten Larve. (S<sup>12</sup> Va.) 5 Minuten lange Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I.
- Fig. 8. Querschnitt durch die Vornierengegend der in Fig. 8 (Taf. III) abgebildeten, 10 Tage alten Larve. (S<sup>19</sup> VI b.) 6 Stunden 40 Minuten lange Bestrahlung der Samenfäden zwischen zwei Radiumkapseln.
- Fig. 9. Querschnitt durch die Vornierengegend der in Fig. 15 (Taf. III) abgebildeten, 8 Tage alten Larve. (S<sup>19</sup> Va.) 6 Stunden 40 Minuten lange Bestrahlung der Samenfäden zwischen zwei Radiumkapseln.
- Fig. 10. Querschnitt durch die Augengegend der in Fig. 4 (Taf. III) abgebildeten, 10 Tage alten Larve. (S<sup>15</sup> VII.) 12 Stunden lange Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I.
- Fig. 11. Querschnitt durch die Rumpfmittle der in Fig. 29 (Taf. II) abgebildeten, 5 Tage alten Larve. (S<sup>15</sup> IV a.) 12 Stunden lange Bestrahlung der Samenfäden mit Radium I.

Aus dem anatomisch-biologischen Institut zu Berlin.

## **Radiumbestrahlung unbefruchteter Froscheier und ihre Entwicklung nach Befruchtung mit normalem Samen.**

Von  
**Günther Hertwig.**

Hierzu Tafel VII—IX und 3 Textfiguren.

### **Einleitung.**

Durch zahlreiche Experimente hat O. Hertwig nachgewiesen, dass Bestrahlung von Samenfäden des Frosches mit Radium eine Schädigung bewirkt, die in der Entwicklung der mit ihnen befruchteten normalen Eier, der B-Serie von O. Hertwig, früher oder später in Erscheinung tritt und zu den verschiedensten pathologischen Embryonalformen führt. O. Hertwig zieht aus seinen Versuchen den Schluss, dass die Kernsubstanz des Samenfadens durch die Radiumstrahlen verändert wird, und dass diese Veränderung für das Auftreten der zahlreichen Missbildungen verantwortlich zu machen ist. Vergleicht man die Resultate dieser Versuchsreihe mit denen, die von O. Hertwig durch Radiumbestrahlung befruchteter Froscheier, der sogenannten A-Serie, erzielt wurden, so bemerkt man, dass die Schädigung der späteren Entwicklungsprodukte in der B-Serie viel geringer ist, als in der A-Serie. Denn die nach der Befruchtung bestrahlten Eier entwickelten sich schon bei einer Dauer der Bestrahlung von nur 15 Minuten nicht über das Blastulastadium hinaus, starben vielmehr am 2. oder 3. Tage ab; Eier dagegen, die mit Samen befruchtet wurden, der oft viel länger, bis 12 Stunden, mit Radium bestrahlt war, erreichten fast ausnahmslos das Gastrulastadium; bei Bestrahlung von 5 Minuten und dann wieder von 6 und 12 Stunden ging sogar die Entwicklung noch weiter und führte zu gestreckten, in mehr oder minder hohem Grade pathologischen Embryonen im Alter von 10 und mehr Tagen.

Diese Resultate der beiden Versuchsreihen können uns nicht überraschen; wenn wir bedenken, eine wie geringe Substanzmenge

der Samenfaden im Vergleich zu der des Eies darstellt, so wird uns die geringere Schädigung in der B-Serie im Vergleich zu der A-Serie nicht wunderbar erscheinen; denn sowohl der Eihalkb kern als die ganze übrige gewaltige Masse des unbefruchteten Eies ist ja in dem einen Fall intakt, in dem anderen Falle ist sie ebenfalls von den Radiumstrahlen getroffen worden.

Es lag nun die Frage nahe: ist die grössere Schädigung der Eier, die nach der Befruchtung bestrahlt wurden, im Vergleich zu den mit Radiumsperma befruchteten, normalen Eiern allein darauf zurückzuführen, dass nicht nur der Spermakern, sondern beide zum Furchungskern vereinten Halkkerne geschädigt worden sind, wie es die Anhänger der Idioplasmatheorie darstellen würden? Oder müssen wir annehmen, dass auch die übrigen Bestandteile des befruchteten Eies, Protoplasma und Dotter, durch die Radiumstrahlen verändert werden und die Entwicklung nachteilig beeinflussen? Wir kommen hiermit auf die für das Verständnis der Wirkung der Radiumstrahlen auf die lebende Zelle so überaus wichtige Frage: welche Zellbestandteile werden vor allem durch die Radiumstrahlen affiziert? Bis jetzt ist hierüber keine Einigung unter den mit diesem Gegenstand sich beschäftigenden Forschern erzielt worden. Die meisten Anhänger zählt zurzeit wohl eine zuerst von Schwarz aufgestellte Hypothese.

Nach Schwarz soll sich das in den verschiedenen Zellen bald reichlich, bald spärlich enthaltene Lecithin unter dem Einfluss der Radiumstrahlen zersetzen, es soll aus ihm Cholin gebildet werden, das dann den Tod der Zelle herbeiführt. Da nun in den Froscheiern im Dotter Lecithin in grosser Menge vorhanden ist, so schloss Schaper, der im Jahre 1904 junge Froschlarven mit Radium bestrahlte, dass es ganz besonders die Veränderung und Zersetzung des Dotters sei, die auf die weitere Entwicklung der Froschembryonen schädigend einwirke und ihren Tod hervorrufe. Auch dass embryonale Gewebe im allgemeinen reich an Lecithin und zugleich gegen Radium- und Röntgenstrahlen besonders empfindlich sind, schien die Schwarzsche Hypothese zu stützen. Andere Untersucher, wie Bohn, Koernicke u. a., waren dagegen der Ansicht, dass das Chromatin, besonders das in Mitose befindliche, durch die  $\beta$ - und  $\gamma$ -, sowie durch die Röntgenstrahlen affiziert werde, und suchten so die besondere Empfindlichkeit der embryonalen Gewebe zu erklären. Neuerdings ist es nun

O. Hertwig, der sich auf Grund seiner Radiumversuche entschieden dafür ausspricht, dass vor allem das Chromatin der Kerne geschädigt wird.

Es ist klar, dass je nachdem man sich auf den Boden der Schwarzschen oder der Hertwigschen Hypothese stellt, man die früher erwähnte Differenz, die in der Entwicklung der beiden Versuchsreihen O. Hertwigs (A- und B-Serie) zutage tritt, verschieden erklären muss. In dem einen Fall wird man die schlechtere Entwicklung der A-Serie auf die Schädigung des Dotters durch Zersetzung des Lecithins zurückführen, in dem anderen Fall wird man sagen, zu der Schädigung des Samenhalkerns komme noch die des Eihalkerns hinzu; die Schädigung der beiden Komponenten des Furchungskerns erkläre hinreichend die schlechtere Entwicklung.

Um dieses Problem, das sowohl für die Frage nach der Bedeutung von Kern, Plasma und Dotter für die Entwicklung, als auch, wie dargetan, für die Frage nach dem Angriffspunkt der Radiumstrahlen von grosser Wichtigkeit ist, seiner Lösung näher zu führen, wurden von mir unbefruchtete Froscheier mit Radium verschieden lange bestrahlt und dann mit normalem Samen befruchtet. Im Vergleich zu den Versuchen mit Bestrahlung des Samens liegen in meinen Experimenten die Verhältnisse genau umgekehrt; die ganze Masse des Eies, Eihalkern, Eiplasma und -deutoplasma (Dotter) sind der Radiumbestrahlung ausgesetzt gewesen, nach der Befruchtung ist in dem Ei nur der Samenkern und die vom Spermium mit eingeführte geringe Plasmamasse unbestrahlt.

Nachdem ich so mein Thema genau formuliert habe, will ich zunächst meine Versuche der Radiumbestrahlung unbefruchteter Froscheier und ihre Resultate schildern. In einem zweiten Teil werde ich dann die Ergebnisse meiner Versuchsreihe mit denen der A- und B-Serie O. Hertwigs vergleichen. Durch diesen Vergleich wird sich mit Sicherheit bestimmen lassen, ob wir neben einer Kernschädigung auch noch eine Veränderung des Dotters, wie etwa eine Zersetzung des Lecithins, durch die Radiumstrahlen annehmen müssen. Schliesslich werden sich auch manche Aufschlüsse über die Bedeutung von Kern und Plasma für die pathologische und normale Entwicklung gewinnen lassen.

## Versuchsanordnung.

Die Versuche wurden im Frühjahr 1910 an den Eiern von *Rana fusca* angestellt. Es standen mir für sie die auch von meinem Vater zu seinen Versuchen benutzten drei Radiumpräparate zur Verfügung: Radium I (7,4 mg reines Radiumbromid), Radium II (5,3 mg), Radium III (2,0 mg).

Die Gleichheit der für die verschiedenen Versuchsserien benutzten Radiumpräparate erleichtert natürlich einen Vergleich ausserordentlich. Es kam nun vor allem darauf an, die Experimente so einzurichten, dass jedes Ei in jedem Versuch eine bestimmte, feststellbare Menge Radiumstrahlen erhielt. Daher konnte nicht auf einmal eine grössere Menge unbefruchteter Eier bestrahlt werden, da die strahlenaussendende Oberfläche der in Hartgummikapseln eingeschlossenen Radiumsalze nur etwa 0,5 qcm gross war. Vielmehr wurden zu jedem Versuch nur je drei bis vier Eier für jedes Radiumpräparat benutzt.

Mit einem feinen, trockenen Glasstab wurden die Froscheier vorsichtig aus der eröffneten Bauchhöhle eines frisch getöteten Weibchens entnommen und auf kleine Glimmerplättchen möglichst dicht nebeneinander zu je drei bis vier Stück mit dem schwarzen Pol nach oben gesetzt. Es gelang bei einiger Übung leicht, die Eier, ohne sie zu quetschen, auf die Glimmerplättchen zu übertragen. Auf den Glimmerplättchen klebend, wurden die Froscheier nun den Radiumstrahlen ausgesetzt. Nachdem die Radiumkapseln mit Glasleisten, die etwas die Dicke eines Froscheies übertrafen, versehen waren, wurden auf diese Glasleisten die Glimmerplättchen mit den Eiern nach unten gelegt. Der schwarze, animale Eipol sah also nach unten und war den Radiumsalzen möglichst genähert. Auch war eine Zentrierung der Eier über der Strahlungsfläche durch die durchsichtige Glimmerplatte hindurch leicht möglich. Die Radiumkapseln mit den Eiern wurden während der Dauer des Versuches in eine feuchte Kammer gestellt, ebenso wie Kontrollen von Froscheiern auf Glimmerplättchen. Nach dem Bestrahlen wurden die Eier auf den Glimmerplättchen in der gewöhnlichen Weise befruchtet und dann mit ihnen in reines Wasser getan. Nach 2—3 Tagen löste sich die gequollene Gallerthülle der Eier von selbst von den Glimmerplättchen ab.

Auf diese Weise wurden von mir im ganzen 56 Eier bestrahlt; die Dauer der Radiumbestrahlung schwankte in den einzelnen



Versuchen zwischen 5 Minuten und 2 Stunden. Wenn auch die Zahl der so behandelten Eier keine allzu grosse ist, so erklärt sich dies aus der Art der Versuchsanordnung, aus der Unmöglichkeit, auf einmal eine grössere Anzahl Eier so zu bestrahlen, dass man auch sicher sein konnte, dass jedes Ei eine gleichgrosse Dose von Strahlen erhielt.

Es ist hier der Ort, mit einigen Worten auf Versuche einzugehen, die Bardeen an den Geschlechtsprodukten von Fröschen und Kröten anstellte. Dieser Forscher bestrahlte in einer Reihe von Versuchen Samen, in einer anderen unbefruchtete Eier  $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{4}$  Stunde lang mit Röntgenstrahlen, und zwar so, dass er ein ganzes Weibchen den Strahlen aussetzte und dann die Eier mit normalem Sperma befruchtete. Er erhielt in beiden Versuchsserien zahlreiche missbildete Embryonen, aber auch einen gewissen Prozentsatz (bis 12%) normaler Tiere. Andere Versuche Bardeens beziehen sich auf das befruchtete Froschei, das in verschiedenen Zwischenräumen nach der Befruchtung  $\frac{1}{2}$  Stunde lang mit Röntgenstrahlen bestrahlt wurde. Hier waren die Prozentsätze der sich normal entwickelnden Embryonen noch erheblicher. Bei Bestrahlung während der ersten halben Stunde nach der Befruchtung erhielt Bardeen bis 22% normale Embryonen,  $1\frac{1}{2}$  Stunden nach der Befruchtung bestrahlte Eier lieferten sogar 68% normale Embryonen; während wieder Eier, die auf dem Zweiteilungsstadium oder auf noch späteren Stadien bis zum 128-Zellenstadium bestrahlt wurden, fast alle sich anormal entwickelten. Versuche dagegen, die sich auf spätere Entwicklungsstadien beziehen, lieferten wieder mehr normale Tiere (60—80%). Embryonen, die nach Schluss des Urmunds selbst mehrere Stunden bestrahlt wurden, liessen keine späteren Entwicklungsstörungen erkennen. Bardeen zieht aus seinen Versuchen den Schluss, dass die Eier in den verschiedenen Entwicklungsstadien gegen die Röntgenstrahlen bald mehr bald minder empfindlich sind, wobei er namentlich auf die wechselnde Grösse des Prozentsatzes der normalen und anormalen Embryonen Wert legt. So sagt er, dass das befruchtete Ei vor der Teilung nicht empfindlicher gegen X-Strahlen sei, als die einzelnen Geschlechtszellen vor der Befruchtung usw.

Ich möchte zu diesen Angaben Bardeens nur bemerken, dass ich bei den 56 Eiern meiner Experimente keinen Embryo

erhalten habe, bei dem sich nicht die Wirkung der Radiumstrahlen nachweisen liess. Ich glaube daher, dass bei der Versuchsanordnung Bardeens einige Eier keine oder nur wenige Strahlen erhalten haben und sich infolgedessen normal entwickelten. Um aber zu exakten Resultaten zu kommen, ist es durchaus notwendig, Zeit und Maß der Bestrahlung genau bestimmen zu können. Der konsequenten Anwendung und Verwertung der Begriffe der Zeit und des Maßes verdanken Physik und Chemie ihre glänzenden Errungenschaften. Warum sollten wir uns in der Biologie diesen Vorteil entgehen lassen? Viel wertvollere Resultate liefert eine geringere Anzahl Eier, bei denen die Quantität Radiumstrahlen, die jedes Ei erhalten hat, genau angegeben werden kann als eine grosse Menge mit zweifelhafter Expositionszeit. Wir werden sehen, wie fruchtbringend sich auch für biologische Fragen die Anwendung von Maß und Zeit gestaltet. Ich will jetzt dazu übergehen, die einzelnen Versuche und ihre Resultate zu schildern:

#### Bestrahlung von 5 Minuten.

Am 20. März wurden im ganzen elf Froscheier vor der Befruchtung in der vorher angegebenen Weise mit Radium bestrahlt, und zwar drei Eier mit Radium I (Versuchsnummer E<sup>9</sup>), vier mit Radium II (E<sup>10</sup>) und vier mit Radium III (E<sup>11</sup>). Alle Eier waren ebenso wie die gleichzeitig mit ihnen um 10 Uhr 35 Min. befruchteten Kontrolleier um 1<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Uhr normal zweigeteilt. Nach 2 Tagen war bei den letzteren der Urmund geschlossen, die Medullarplatte schon deutlich sichtbar. Ganz anders das Bild bei den Radiumeiern. Von E<sup>9</sup> war bei zwei Eiern der Urmund noch ganz weit, nur bei einem etwas enger. Von der Nervenplatte war noch keine Spur nachzuweisen. E<sup>10</sup> und E<sup>11</sup> waren etwas weiter entwickelt; bei je drei Eiern war der Dotterpfropf nur noch stecknadelkopfgross, jedoch die Medullarplatte noch nicht entwickelt. Ein Ei von E<sup>10</sup> zeigte noch einen mittelgrossen Dotterpfropf, bei einem Ei von E<sup>11</sup> war die vegetative Dotterhälfte durch eine tiefe Furche von der animalen Hälfte abgesetzt. Das Ei wurde in Pikrinsublimat konserviert. Es bot einen ähnlichen Anblick wie Fig. 14, Taf. I der Arbeit O. Hertwigs, auf die ich daher verweise. Am nächsten Tag war ein Ei von E<sup>10</sup> noch nicht viel weiter entwickelt, es zeigte noch immer einen ziemlich weiten Blastoporus, wurde daher konserviert (Fig. 1).

Von E<sup>9</sup> hatten sich zwei Eier zu kleinen Embryonen mit Kopf und Schwanz umgewandelt; bei einem von ihnen war noch am Schwanzende ein etwa stecknadelkopfgrosser Dotterpfropf sichtbar, während sich schon die Hirn- und Rückenmarksplatte angelegt hatte. Es wurde in Pikrinsublimat eingelegt und ist in Fig. 2, die dazu gehörige Kontrolle in Fig. 3 abgebildet. Die Radiumlarve ist 1,6 mm, die Kontrolle 2,1 mm lang. Bei dieser sind schon die Haftnäpfe deutlich unterscheidbar. Von E<sup>10</sup> und E<sup>11</sup> sind je drei Radiumeier zu kleinen Embryonen mit Kopf und Schwanz entwickelt.

Am 5. Tage nach der Befruchtung wurden von E<sup>9</sup> die noch erhaltenen zwei Embryonen eingelegt (Fig. 4 und Fig. 5). Aus den Kontrollen waren mittlerweile schon gestreckte Larven mit Kiemen (Fig. 17) geworden. Sie waren 5 mm lang, während die Radiumembryonen nur 2 mm massen, keine Kiemen erkennen liessen und nur einen ganz verkümmerten Schwanz besaßen. Ihre mikroskopische Untersuchung zeigt ebenfalls starke innere Schädigungen. Bei einem von ihnen ist die Gegend des Gehirns und Rückenmarks von einer fast ganz undifferenzierten Zellmasse eingenommen, deren Kerne zum Teil zu dunkelrot mit Carmin sich färbenden Kugeln zerfallen sind; diese Zellmasse ist gegen das umgebende Gewebe schlecht abgegrenzt. Nur die Chorda ist als blasiger Zellstrang deutlich erkennbar. Bei dem anderen Embryo ist ein etwas deutlicher sichtbares Hirn- und Rückenmarksröhr vorhanden; in seinem nur zum Teil erhaltenen Lumen finden sich abgestossene, stark pigmentierte Zellen, oft mit Chromatinkugeln. Auf einigen Schnitten sieht man neben dem Nervenrohr einen von Epithel bekleideten Hohlraum, das Hörbläschen. Von Augenstiel und Riechgrübchen ist nichts nachzuweisen. Die Chorda ist wieder deutlich entwickelt.

Von E<sup>10</sup> war am 25. März bei einem Embryo der perivitelline Raum durch ausgetretene Dottermassen stark getrübt; ein Embryo zeigte eine starke Auftreibung des Leibes infolge von Bauchwassersucht. Von E<sup>11</sup> mussten gleichfalls zwei Embryonen wegen drohenden Absterbens konserviert werden. Einer von ihnen ist in Fig. 8 abgebildet. Er ist ähnlich der Fig. 4 und 5, nur ist sein Schwanz etwas besser entwickelt. Seine Länge beträgt 2 mm. Der andere Embryo (Fig. 6) zeigt eine starke Auftreibung des Bauches. Die mikroskopische Untersuchung beider Embryonen

bietet ähnliche Verhältnisse dar wie bei den gleichaltrigen E9-Embryonen, schlecht entwickeltes Nervenrohr mit oft undeutlichem Lumen, gut ausgebildete Ohrbläschen und Chorda. Bei dem Embryo der Fig. 6 ist hinten am Schwanz das Medullarrohr noch nicht geschlossen.

Die drei noch übrigen Embryonen (zwei von E10, einer von E11) wurden am 27. März fixiert. Einer von ihnen ist in Fig. 7 abgebildet. Während die Kontrolle (Fig. 27) schon 8 mm lang war und frei herumschwamm, sind die Radiumembryonen stark missbildet, mit verkümmertem Schwanz versehen, nur 4 mm lang und selbst auf Berühren mit einer Nadel hin ganz unbeweglich. Man sieht auf Fig. 7 die Haftnäpfe ganz gut ausgeprägt, dagegen von den Kiemen nur einige kleine Büschel. Bei der mikroskopischen Untersuchung bietet das Nervenrohr ein besseres Aussehen dar, als bei den früher eingelegten Embryonen, ist aber nichts weniger als normal. Es hat ein deutliches, oft sogar ziemlich weites Lumen, in dem stellenweise degenerierte, pigmentierte Zellen liegen; auch die Abgrenzung gegen die Umgebung ist deutlicher. Riechgrübchen und Augenblase sind nicht angelegt, dagegen beiderseits die Ohrbläschen. Das Nervengewebe ist stark desorganisiert, Fibrillen sind gar nicht gebildet, die Kerne sind teilweise in Chromatinkugeln zerfallen. Die Chorda ist zum Teil stark vergrößert. Munddarm mit Lumen ist vorhanden; das Herz ist als verkümmerter Endothelschlauch nachweisbar. Ferner fällt die starke Bauchwassersucht auf.

Der eben beschriebene Embryo bietet noch eine Besonderheit dar, über welche uns der Querschnitt (Fig. 40) eine Vorstellung gibt. Auf der rechten Seite des Rumpfes ist der Dotterpfropf noch nicht von Epithel bedeckt, sondern sieht frei nach aussen. Die Entstehung dieser Missbildung ist wohl auf eine Spina bifida zurückzuführen, bei der sich auf der einen Seite die Medullarplatte nicht entwickelt hat. O. Hertwig hat in Fig. 11 (Taf. IV) einen ähnlichen, nur noch nicht so weit entwickelten Fall abgebildet und auf Seite 87 die Entstehung dieser Missbildung ausführlich besprochen. Ich verweise daher auf die dort gegebene Darstellung.

#### Bestrahlung von $\frac{1}{4}$ Stunde.

Am 17. März und am 20. März wurden in zwei Versuchsserien im ganzen 18 Eier vor der Befruchtung mit den drei

Radiumpräparaten bestrahlt: die Versuchsnummern E<sup>1</sup> und E<sup>6</sup> mit Radium I, E<sup>2</sup> und E<sup>7</sup> mit Radium II, E<sup>3</sup> und E<sup>8</sup> mit Radium III. Von ihnen teilten sich 3½ Stunden nach der Befruchtung alle Eier normal; nur ein Ei zerfiel in drei Zellen, es starb vor der Urmundbildung ab, war also wohl polysperm. Am 19. bzw. 22. ist bei den Kontrolleiern die Nervenplatte angelegt. Die Radiumeier sind in der Entwicklung zurück; zum Teil ist der Urmund noch weit offen, mit grossem, zum Teil pilzförmig vorspringendem Dotterpfropf, zum Teil schon enger, besonders bei E<sup>8</sup>, das mit Radium III, dem schwächsten Präparat, bestrahlt wurde. Von E<sup>6</sup> sind zwei Eier noch auf dem Blastulastadium, das eine ist wohl schon abgestorben. Am folgenden 3. Tage ist bei einigen Eiern der perivitelline Raum durch ausgestossene Dotterkörnchen getrübt. Sie werden eingelegt. Nach der Befreiung aus den Hüllen sind sie in Fig. 9—12 abgebildet. In Fig. 10 und Fig. 11 sind zwei Eier von E<sup>1</sup> dargestellt. Das eine ist etwas in die Länge gestreckt und besitzt einen grossen dorsalen Dotterpfropf, auf dessen beiden Seiten sich nur schwach die Medullarwülste erheben. O. Hertwig vergleicht diese Form mit einer Schüssel. Auf einem Schnitt durch dieselbe (Fig. 37) bemerkt man zu beiden Seiten des vorspringenden Dotterpfropfes eine halbe Medullarrinne und auf der linken Seite auch die Anlage einer Chorda. Das Mesoderm hat sich beiderseits differenziert. Fig. 37 stellt also den Typus einer Spina bifida dar.

Das in Fig. 11 abgebildete Ei zeigt nur auf dem Rücken eine kleine Rinne; der Urmund ist geschlossen. Auf dem Durchschnitt befindet sich in der Kopfgegend an der Stelle des Hirnrohres nur ein stark pigmentiertes Gewebe ohne scharfe Abgrenzung gegen die Umgebung. Weiter nach hinten, entsprechend der Rinne auf Fig. 11, ist die Nervenplatte zu sehen, von deren Oberfläche sich Zellen abgelöst haben; unter ihr folgt ein runder Zellstrang, die Chorda. Ähnliche Verhältnisse fanden sich bei dem von E<sup>6</sup> stammenden Ei, das in Fig. 12 abgebildet ist. Während die Kontrolle (vgl. Fig. 3 einer 3 Tage alten Kontrolllarve) 3 mm lang war und Kopf und Schwanz zeigte, ist der Radiumembryo nur 1,9 mm lang. Fig. 9 stellt eine Spina bifida dar, an deren hinterem Ende noch der Dotterpfropf sichtbar ist; sie stammt von E<sup>7</sup>. Die anderen Radiumembryonen dieser Serie (von E<sup>2</sup> und E<sup>3</sup>, E<sup>7</sup> und E<sup>8</sup>) waren besser erhalten.



Sie wurden zum Teil am 5. Tage, ein Embryo von E 8 erst am 7. Tage konserviert.

Fig. 14—16 zeigen uns die von E 2 und E 3 entwickelten Radiumembryonen, Fig. 13 und Textfig. 1 die von E 8, während Fig. 17 und Textfig. 2 uns ein Bild zweier gleichaltriger Kontroll-

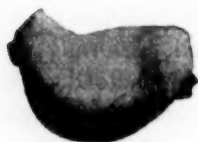


Fig. 1. 12mal vergr.



Fig. 2. 12mal vergr.

larven, die im Wasser lebhaft umherschweben, geben. Wir bemerken vor allem, dass die Radiumembryonen viel kürzer sind als die Kontrolle (2,3—3 mm : 5 mm). Wir sehen die gut ausgebildeten Haftnäpfe, dagegen nur kümmerlich entwickelte Kiemenbüschel, bei Fig. 15 auch am Bauch einige zottige Exkreszenzen. Der Schwanz ist verkümmert oder rechtwinklig abgebogen (Fig. 13 und 15). Die meisten Radiumembryonen waren selbst auf Berühren mit einer Nadel indolent, nur einer führte schwach zuckende Bewegungen aus.

Bei ihrer mikroskopischen Untersuchung zeigte sich das Nervenrohr meist nicht gut entwickelt; es war nur mit engem, oft verschwindendem Lumen versehen (Fig. 39) und oft mit abgestossenen Zellmassen erfüllt; auf Fig. 38, die einen Schnitt wiedergibt, der etwas weiter nach vorn als der Schnitt Fig. 39 geführt ist, kann man noch erkennen, wie das Nervenrohr aus zwei auf jeder Seite isoliert entstandenen Anlagen (Spina bifida), die sich später erst vereinigt haben, entstanden ist. Fig. 41 zeigt uns einen zweiten Typus. Der Zentralkanal und die Ventrikel sind abnorm weit, nur von einer dünnen Zelllage ausgekleidet; man kann diesen Typus mit einem Hydrocephalus internus vergleichen. Die Augenanlage fehlt oft, doch manchmal ist sie vorhanden und mehr oder minder gut ausgebildet (Fig. 41). Die Hörbläschen sind stets entwickelt (Fig. 39), ebenso findet sich oft die erste Anlage eines Herzens, doch immer in verkümmerter Form (Fig. 39). Blut ist nie nachzuweisen. Die Chorda ist meist ein abnorm dicker Strang. Bauchwassersucht ist in verschiedenen Graden vorhanden. In der Epidermis finden sich oft Pigment-



herde, besonders an den Exkreszenzen, die man gut auf Fig. 43 sieht. Auf ihr kann man ferner zwischen der mit Exkreszenzen versehenen Bauchepidermis und dem Dotter noch einen Hohlraum, einen Rest der Blastulahöhle, erkennen.

Fig. 45 ist insofern bemerkenswert, als man an Stelle des Rückenmarks eine Chorda sieht, die noch zu der an normaler Stelle liegenden Chorda hinzukommt. Dieser Befund liess sich an etwa zehn Schnitten der Serie erheben, während weiter vorn und hinten sich an Stelle der zweiten Chorda Rückenmark fand. Es lässt sich hieraus schliessen, dass frühzeitig in einem kleinen Bezirk eine Verkümmernng der Anlage des Zentralnervensystems eingetreten sein muss. Weiter nach vorn, in der Gegend des Hörbläschens, sah man unter dem Nervenrohr eine riesige Chorda, die stellenweise aus zwei oder drei Teilen zu bestehen schien (Fig. 44). Wie dieser Befund zu deuten ist, ist schwer zu sagen. Wir werden wohl Störungen in der Entwicklung der Nervenanlage und des Verschlusses des Nervenrohrs, vielleicht frühere Spina bifida, annehmen müssen.

Der letzte 7 Tage alte Embryo von E<sup>8</sup> (Fig. 23) ist gegen die Kontrolle (Fig. 27) allerdings weit zurück, aber doch sonst leidlich entwickelt. Auch auf den Durchschnitten zeigt sich die erheblich bessere Entwicklung. Das Gehirn und Rückenmark enthält normal weite Höhlen mit nur vereinzelt abgestossenen Zellen. Die Augenblasenstiele und die Linsen sind entwickelt, ja es haben sich sogar Nervenfibrillen differenziert. Immerhin deuten in dem Retinalblatte zahlreiche Chromatinkugeln auf die schädlichen Folgen der Radiumbestrahlung hin. Blut fehlt völlig, das Herz ist als enges Endothelrohr vorhanden. Die Urnierkanälchen sind beiderseits gut angelegt; der Bauch ist durch starke Wassersucht aufgetrieben; an der Bauchepidermis finden sich papilläre, pigmentierte Wucherungen.

#### Bestrahlung von $\frac{1}{2}$ Stunde Dauer.

Am 20. März wurden drei unbefruchtete Eier mit Radium I (Nr. E<sup>12</sup>), vier Eier mit Radium II (Nr. E<sup>13</sup>) und vier Eier mit Radium III (Nr. E<sup>14</sup>)  $\frac{1}{2}$  Stunde lang bestrahlt. Etwa 3 Stunden nach der Befruchtung mit normalem Samen teilten sich die Radiumeier normal, ebenso wie die Kontrolleier. Am 22. waren aus letzteren schon etwas in die Länge gestreckte Embryonen

mit gut ausgebildeten Medullarplatten entstanden. Die Radium-eier waren in der Entwicklung deutlich zurück, sie zeigten erst den Beginn der Nervenplattenentwicklung; der Blastoporus war noch bei einem Teil der Eier von mittlerer Weite. Am folgenden Tage boten die drei Embryonen von E<sup>12</sup>, sowie drei von E<sup>13</sup> und einer von E<sup>14</sup> einen ziemlich normalen Anblick dar, obgleich sie hinter den Kontrollembryonen im Wachstum zurückgeblieben waren. Dagegen war bei einem Embryo von E<sup>13</sup> der perivitelline Raum durch ausgetretene Dotterkörnchen getrübt. Er wurde daher konserviert. An dem aus der Gallerthülle befreiten Embryo (Fig. 18) sieht man deutlich, was sich auch an Schnitten nachweisen lässt, dass der Medullarwulst nur auf einer Seite, rechts, deutlich entwickelt ist; wir haben also einen Hemiembryo *lateralis* vor uns.

Von E<sup>14</sup> wurden drei Embryonen, weil sie stark pathologisch aussahen, am selben Tage in Formalin eingelegt. Bei einem (Fig. 19) sind die Medullarwülste noch nicht völlig geschlossen, bei dem anderen (Fig. 20) sieht man vorn die Hirnplatte entwickelt, dagegen hinten noch einen grossen Dotterpfropf.

Am 27. März waren die am Leben erhaltenen Embryonen zu gestreckten Larven geworden, die aber zum grossen Teil an starker Bauchwassersucht litten; auf Berühren mit einer Nadel zuckten sie lebhaft, lagen sonst aber auf dem Boden der Gläser fast unbeweglich auf der Seite. Drei von ihnen wurden konserviert und später in Fig. 24—26 abgebildet. Während die Kontroll-larve Fig. 27 schon 7½ mm lang war, massen die Radiumlarven nur 3—3,5 mm. Die Haftnäpfe sind besonders stark entwickelt, dagegen die Kiemen nur als kleine Stummel. Neben dem aufgetriebenen Leib fällt besonders noch die starke Verkürzung des zum Teil nach oben und seitlich abgebogenen Schwanzes auf. In Fig. 26 bemerkt man am Bauche zahlreiche kleine Exkreszenzen. Bei mikroskopischen Untersuchungen ist bei allen drei Embryonen Gehirn und Rückenmark als deutlich gegen das Nachbargewebe abgegrenzte Zellmasse nachweisbar. Der Zentralkanal fehlt dagegen häufig, oder hat nur ein kleines Lumen. Manchmal ist er auch verdoppelt (Fig. 42), auch finden sich stellenweise abgestossene degenerierte Zellen in seiner Höhle. Nervenfibrillen haben sich in spärlicher Zahl differenziert. Die Geruchsgrübchen sind überall angelegt; der Sehstiel mit den Augenblasen ist ent-

wickelt (Fig. 42); stellenweise hat sich auch eine Linse angelegt. Die Hörbläschen sind immer vorhanden. Das Herz ist zum Teil gar nicht nachweisbar, nur in Fig. 42 sieht man ein kurzes Mesocardium mit einem Zellstrang. Die Kiemen sind zu kleinen Stummeln verkümmert; Blutzellen fehlen völlig. Zu beiden Seiten der Chorda trifft man auf verkümmerte Muskelsegmente. — Die drei noch lebenden Embryonen boten am folgenden Tage noch dasselbe Bild, am 30. März waren sie abgestorben.

#### Bestrahlung von 1 Stunde.

Am 18. März wurden drei Eier mit Radium II bestrahlt, von denen sich jedoch nur ein Ei zweiteilte (E<sup>5</sup>). Am 20. März wurden drei Eier mit Radium I (E<sup>15</sup>), drei Eier mit Radium II (E<sup>16</sup>) und vier Eier mit Radium III (E<sup>17</sup>) 1 Stunde 5 Minuten lang bestrahlt und dann mit normalem Samen befruchtet. Am 2. Tage nach der Bestrahlung begann sich bei allen Eiern, die sich vorher normal geteilt und auch zur Gastrula umgewandelt hatten, die Medullarplatte anzulegen, der Dotterpfropf war meist nur noch als Punkt sichtbar; nur bei einem Ei von E<sup>17</sup> war noch ein grosser Dotterpfropf vorhanden. Am 3. Tage waren die meisten Embryonen schon gestreckt, nur von E<sup>17</sup> waren drei Embryonen stark pathologisch entwickelt. Sie mussten konserviert werden, da Dotterkörnchen in den perivitellinen Raum abgestossen waren. Fig. 21 und 22 zeigen zwei dieser Embryonen. Am 7. Tage war von E<sup>15</sup> ein Embryo abgestorben, alle übrigen noch lebenden Embryonen waren mehr oder minder in die Länge gestreckt, doch viel kürzer als die Kontrolltiere. Sie besaßen alle einen stark trommelförmig aufgetriebenen Bauch, lagen indolent auf dem Boden des Gefässes, meist auf einer Seite, und zuckten nur mit dem Schwanz auf Berühren mit einer Nadel. Am 8. Tage wurden von E<sup>16</sup> zwei Embryonen konserviert (Fig. 29); da von E<sup>15</sup> am 10. Tage noch ein Embryo abgestorben war, wurde der Rest in Pikrinessigsublimat eingelegt. Die Embryonen führten in der Fixierungsflüssigkeit noch lebhaft zitternde Bewegungen aus. Fig. 34 zeigt uns den Embryo von E<sup>5</sup>, Fig. 28 den von E<sup>16</sup>, Fig. 30 den Embryo von E<sup>17</sup>, Fig. 31 eine gleichaltrige Kontrollarve, die schon 1 cm lang ist, während die Radiumlarven  $\frac{1}{2}$  cm messen. Man sieht an den Radiumlarven den stark aufgetriebenen Bauch, den verkümmerten, seitlich abgebo- genen

Schwanz, das Geruchsgrübchen, die Augenanlage mit der Linse. Die Kiemen sind überwachsen.

Wie später die mikroskopische Untersuchung lehrte, war entsprechend der besseren äusseren Gestaltung auch die Differenzierung der inneren Organe und Gewebe normaler als in den vorhergehenden Versuchsreihen verlaufen. Die Fig. 48 und 50 sollen uns hiervon ein Bild geben. Fig. 48 zeigt uns einen Schnitt durch den in Fig. 28 abgebildeten Embryo in der Gegend des Auges. Wir sehen das Gehirn mit dem Ventrikel, dessen normal weite Höhle mit degenerierten Zellen zum Teil erfüllt ist. Beiderseits sind die Augentiele im Schnitt getroffen, die Augenblasen sind schon eingestülpt, das Linsensäckchen ist vom Hornblatt abgeschnürt. Bei stärkerer Vergrösserung ist ein Teil dieses Schnittes, die Augenanlage und eine Hälfte des Gehirns in Fig. 52 abgebildet. Zu beachten ist, wie zu dem normalen Aussehen der Linsenzellen der Anblick der Zellen des Augenbeckers aufs schärfste kontrastiert. Denn diese sind zum grössten Teil degeneriert und ihre Kerne zeigen uns vortrefflich den Anblick der Schalenkerne und Chromatinkugeln. In gleicher Weise sind zum Teil auch die Nervenzellen des Gehirns verändert, trotzdem schon ein breiter Mantel von Nervenfasern um das Gehirn herum differenziert ist. Auch im Gallertgewebe finden sich vereinzelte Chromatinkugeln; in der Epidermis sind dagegen die Zellkerne gut erhalten. Durch die Abbildung wird ferner schön demonstriert, wie dort, wo das Linsensäckchen von der Epidermis abgeschnürt ist, das sonst überall in der Epidermis reichlich vorhandene Pigment sich in Abhängigkeit von der Anlage des Auges zurückgebildet hat.

In Fig. 50 ist ein Schnitt durch den Embryo der Fig. 30 in der Gegend hinter dem Ohrbläschen abgebildet. An ihm fällt die starke Bauchwassersucht auf. Das Rückenmark ist ganz gut entwickelt, ein breiter Mantel Nervenfasern umgibt die graue Substanz. Nur der Verschluss des Nervenrohrs scheint nicht normal erfolgt zu sein; denn wir sehen an der hinteren Begrenzung des Ventrikels mehrere Zellreihen, die zwischen sich mehrere Hohlräume enthalten. Unter dem Rückenmark findet sich die normal aussehende Chorda, zu ihren Seiten die ganz gut ausgebildeten Muskelsegmente. Der Darm hat sich schon weiter in einzelne Abschnitte gesondert; links erblicken wir noch ein Stück

der umwachsenen Kiemen, rechts die Vornierenkanälchen, von denen ein Trichter in die Bauchhöhle mündet. Bei diesem Embryo sowie bei E<sup>5</sup> waren Gehirn und Rückenmark insofern noch besser als bei E<sup>16</sup> entwickelt, als nur wenig Chromatinkugeln sich neben vielen normalen Kernen fanden. Bei allen Embryonen waren natürlich Riechgrübchen, Augen mit Linse und Ohrbläschen differenziert, bei der Mehrzahl auch das Herz, jedoch nur in unvollkommener Weise als ein Endothelschlauch.

Zellen, die als Blutzellen anzusprechen waren, fanden sich meist um die Vornierenkanälchen herum in wechselnder Menge, manchmal besonders auf einer Seite. Sie bargen stark mit Carmin rot gefärbte Kerne, oft auch mehrere in einer Zelle. Knorpelgewebe war bei einem Embryo um den Mund herum schon gut ausgebildet.

#### Bestrahlung von 2 Stunden Dauer.

Am 24. März wurden vier Eier mit Radium II (E<sup>19</sup>) und vier Eier mit Radium III (E<sup>20</sup>) 2 Stunden 5 Minuten bestrahlt und dann befruchtet. Am 27. März war nach normal verlaufener, kaum verspäteter Gastrulation die Rückenrinne geschlossen, der Kopf aber noch nicht so deutlich wie bei der Kontrolle abgesetzt. Am 30. März wurden von E<sup>19</sup> und E<sup>20</sup> je zwei Embryonen eingelegt. Sie führten mit dem kurzen Schwanz auf Berühren zuckende Bewegungen aus. Am folgenden Tage wurden auch die übrigen Embryonen konserviert, obgleich sie sich noch sicher hätten weiter züchten lassen, da sie nicht sehr anormal aussahen; allerdings bewegten sie sich nur schwach, während die Kontrolltiere schon lebhaft herumschwammen. Doch sollte es möglichst vermieden werden, dass die Tiere etwa wie in dem vorigen Versuch abstürben und zerfielen, um die mikroskopische Untersuchung an ihnen vornehmen zu können.

Die drei letzten Embryonen, die ein Alter von 8 Tagen erreichten, sind in Fig. 32, 33 und 35 (Fig. 35 von E<sup>19</sup>, Fig. 32 und 33 von E<sup>20</sup>) und die dazu gehörige Kontrollarve in Fig. 36 abgebildet. Diese misst 9 mm, während die Radiumtiere  $5\frac{1}{2}$ —6 mm lang sind. Besonders ist es wieder der Schwanz, der verkürzt ist; etwas ist auch der Bauch der Radiumlarven aufgetrieben; ihre Kiemen sind zu Büscheln entwickelt, wenn auch die Kiemenfäden kürzer als bei der Kontrolle sind. Man sieht an ihnen ferner Geruchsgrübchen und Augenanlage.



Die mikroskopischen Befunde dazu illustrieren die Fig. 46, 47, 49, 51. Fig. 47 zeigt einen Schnitt durch den in Fig. 35 abgebildeten Embryo. Man sieht das wohl entwickelte Gehirn mit normal weitem Ventrikel, der frei von zelligem Inhalt ist. Nervenfibrillen sind gut differenziert, nur vereinzelte Chromatinkugeln finden sich zwischen den normalen Nervenzellen. Ebenso gut sind die Zellen des Augenbechers, des Pigment- und Retinablattes entwickelt. Die Linsensäckchen sind normal ausgebildet. Auf einem Schnitt durch die Gegend des Hörbläschens von dem Embryo Fig. 32 sieht man auf Fig. 46 die Medulla mit einem breiten Mantel von Nervenfibrillen umgeben; nur an der Decke des Ventrikels finden sich wieder die schon auf S. 178 beschriebenen Hohlräume. Zu beiden Seiten des Nervenrohrs liegen die schon in mehrere Abteilungen gesonderten Hörbläschen, unter ihm die Chorda. Seitlich rechts sind die Kiemen zu sehen, die zwar etwas verkümmert sind, in ihren Gefässen aber doch einige Blutzellen enthalten. Ferner ist auf dem Schnitt noch das Herz getroffen.

Fig. 49 stellt einen Schnitt durch den Embryo Fig. 35 dar, der weiter nach hinten als der in Fig. 47 abgebildete geführt ist. Das etwas kleine Rückenmark hat einen normal weiten Zentralkanal. Zu beiden Seiten der Chorda sieht man die Muskelsegmente. Die Vornierenkanälchen sind beiderseits gut entwickelt. Rechts sind viele Blutzellen in den sie einhüllenden weiten Blutlacunen eingeschlossen; sie sind nicht gut ausgebildet, haben oft zwei Kerne und mehr oder minder zahlreiche Dotterkörnchen. In Fig. 51 sind schliesslich noch papilläre Exkreszenzen an der Bauchhaut abgebildet. Sie sind stark pigmentiert und kernreich; sie sind eine typische Erscheinung, finden sich bei allen Embryonen in wechselnder Anzahl und Stärke. — Der zwischen Bauchhaut und Dotter sich befindende Hohlraum ist noch ein Rest der Blastulahöhle, die sich, wie auch an anderen Embryonen dieser Serie nachzuweisen war, bis in diese späten Stadien erhalten hat (vgl. auch O. Hertwig S. 112 und Fig. 5, Taf. VI). Die Erscheinung, dass die Blutzellen sich meist nur auf einer Seite um das Urnierenkanälchen herum finden, auf der anderen Seite dagegen fast ganz vermisst werden, ist fast bei allen Embryonen dieser Serie und auch bei einigen der 1-Stunden-Serie zu konstatieren. Ich glaube diese Tatsache so erklären zu müssen, dass das Blut sich bei den meist indolent auf einer Seite liegenden



Embryonen nach der tieferen Seite gesenkt hat (Hypostase), woraus wir dann wohl auch auf ein, wenn auch nur schwach und ungenügend sich kontrahierendes Herz schliessen können.

### **Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.**

Überblicken wir noch einmal die Resultate aller fünf Versuchsreihen, so wird jedem aufmerksamen Leser derselben am meisten wohl folgende Tatsache auffallen. Anstatt dass längere Bestrahlung, wie man eigentlich erwarten sollte, die Entwicklung der Eier intensiver schädigt als kürzere, finden wir von  $\frac{1}{2}$  Stunde Bestrahlungsdauer ab gerade das umgekehrte Verhältnis. Je länger die Bestrahlung dauert, um so besser wird die Entwicklung der von diesen Eiern stammenden Embryonen. Um dieses merkwürdige Verhalten der Embryonen, dessen Wichtigkeit ich hier gleich nachdrücklich hervorheben möchte, noch besser zu veranschaulichen, gebe ich drei Kurven wieder, die in folgender Weise gewonnen sind: Jede der Kurven soll uns zeigen, wie lange sich im Durchschnitte die Eier bei Bestrahlung von 5 Minuten,  $\frac{1}{4}$  Stunde,  $\frac{1}{2}$  Stunde, 1 Stunde und 2 Stunden bei Bestrahlung mit Radium I, II, III entwickelt haben. Die Dauer der Bestrahlung ist dabei als Abscisse, die Länge der durchschnittlichen Entwicklungsdauer bis zur Konservierung als Ordinate genommen. Da im allgemeinen die Embryonen dann erst konserviert wurden, wenn eine weitere Entwicklung ohne Gefahr des Zerfalls nicht mehr wahrscheinlich war, so können wir aus dem Durchschnittsalter der Embryonen annähernd auf ihre schlechtere oder normalere Entwicklung schliessen.

Kurve I zeigt uns die Entwicklung aller Eier, die mit Radium I bestrahlt wurden. Von einer durchschnittlichen Lebensdauer der Embryonen von  $4\frac{1}{3}$  Tagen bei 5 Minuten Bestrahlung sinkt die Lebensdauer bei Bestrahlung von  $\frac{1}{4}$  Stunde auf  $2\frac{3}{5}$  Tage, um sich dann wieder kontinuierlich bei  $\frac{1}{2}$  Stunde Bestrahlung auf 8 Tage und bei 1 Stunde auf  $8\frac{1}{3}$  Tage zu heben. Bei Kurve II für Radium II liegen die Verhältnisse ähnlich, nur ist sie für die 2 Stunden bestrahlten Embryonen nicht fortgeführt, da dieselben, wie schon erwähnt, früher als es ihr Zustand erforderlich machte, zur mikroskopischen Untersuchung eingelegt wurden; sie hätten sich sicher noch mehrere Tage fortzuchten lassen, was auch die mikroskopische Untersuchung deutlich zeigte; die zwei-

ständig bestrahlten Embryonen waren die am besten erhaltenen. Kurve III (Rad. III) weicht insofern von den beiden anderen Kurven ab, als das Maximum der Schädigung, ausgedrückt durch die geringste Lebensdauer der Embryonen, erst bei halbstündiger Bestrahlung eintrat. Dies entspricht genau der Tatsache, dass das Radium III das schwächste der benutzten Präparate war.

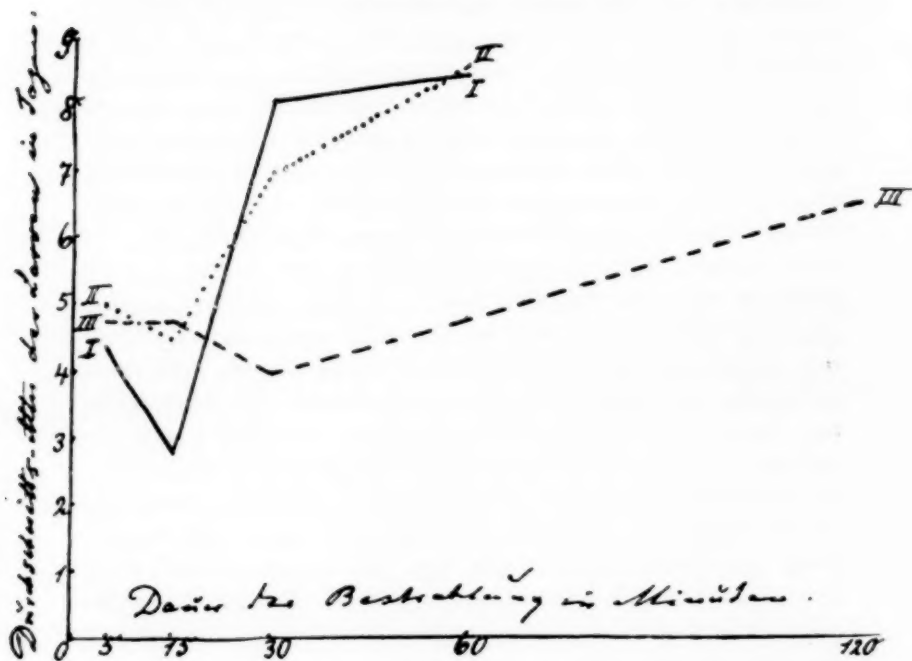


Fig. 3.

Radium I: ——— Radium II: ..... Radium III: - - - -

Hier ist die Kurve bis 2 Stunden Bestrahlung fortgeführt. Sicher hätte bei längerer Fortzucht der zweistündig bestrahlten Embryonen ein noch steilerer Anstieg der Kurve nach rechts stattgefunden. Wir fassen also das Resultat kurz zusammen:

Wenn unbefruchtete Eier mit Radium bestrahlt und dann mit normalem Samen befruchtet werden, so wächst zuerst die Schädigung der Embryonen mit der Dauer der Bestrahlung, nimmt aber alsdann bei noch längerer Bestrahlung wieder ab und zwar wieder entsprechend der Dauer der Bestrahlung. Das Maxi-

zum der Schädigung liegt für Radium I und Radium II bei viertelstündiger, für Radium III bei halbstündiger Bestrahlung.

Jetzt noch einige zusammenfassende Worte über die Fülle der Entwicklungsstörungen, die wir in unseren Versuchen erhalten haben:

Die ersten Entwicklungsstadien, Zweiteilung, Morula, Blastula werden von den Radiumeiern in äusserlich nicht gestörter Weise durchlaufen. Wir können wohl mit Sicherheit annehmen, dass die Befruchtung insofern normal erfolgt, als nur ein Samenfaden eindringt, die Eier also durch die bis 2 Stunden währende Radiumbestrahlung nicht polysperm werden; sonst hätten sich ja die Eier bei Polyspermie in drei oder mehr Blastomeren anstatt in zwei teilen müssen, wie Herlant und Brachet gezeigt haben. Auch erfolgt die Zweiteilung bei allen Eiern in normaler, gegen die Kontrolleier nicht verspäteter Zeit. Ob allerdings die äusserlich normalen Blastulae in vielen Fällen nicht im Inneren schon Störungen erkennen lassen, entzieht sich unserer Beobachtung, da die Eier auf diesem Stadium nicht konserviert wurden, ist aber nach den Erfahrungen O. Hertwigs an den mit Radiumsperma befruchteten Eiern höchst wahrscheinlich. Die ersten äusserlich sichtbaren Störungen treten aber erst beim Gastrulationsprozess auf. Erstens vollzieht er sich im Vergleich zu den Kontrolleiern verspätet und zweitens in den meisten Versuchsreihen in einer mehr oder minder anormalen Weise. Entweder kommt es zu gar keiner ordentlichen Einstülpung; die animale Hälfte ist nur durch eine Rinne von der vegetativen Hälfte getrennt, oder aber es findet nur eine partielle Einstülpung statt und der Verschluss des Blastoporus bleibt ganz aus (Fig. 1), so dass der Dotterpfropf in grosser Ausdehnung von aussen sichtbar ist. Auf diesem Stadium kann schon das Ei zerfallen. Entwickelt es sich weiter, so können einmal die Differenzierungsvorgänge an den Urmundrändern weiter vor sich gehen; es kann sich auf jeder Seite eine halbe Medullarplatte und eine halbe Chorda und je eine Reihe Rumpfsegmente bilden; zweitens kann es auch zu einem sekundären Verschluss des Urmundes kommen, indem die beiderseitigen Organanlagen, von rechts und links zusammenwachsend, sich in der Mitte vereinigen.

Natürlich sind hierbei noch die mannigfaltigsten Störungen möglich. So kann sich z. B. nur der Urmundrand einer Seite in

Medullarplatte und Chorda differenzieren, während der der anderen Seite hierzu nicht fähig ist (Fig. 37 und 40). Ferner kann wohl ein sekundärer Verschluss des Urmunds stattfinden, aber die beiden Halbmedullarwülste und Halbachorden ergänzen sich nicht zu einem ganzen Medullarrohre oder zu einer ganzen Chorda, sondern wir finden an Stelle einer Chorda zwei Chorden untereinander (Fig. 44 und 45), wobei das Rückenmark stellenweise sogar ganz fehlt. Auch kann die Verschmelzung der beiden Urmundränder nur stellenweise erfolgen, so besonders vorn am Kopf, während sie nach hinten ausbleibt (Fig. 2 und 20).

Eine andere Reihe von Störungen ist auf mangelhafte Ausbildung der Medullarwülste und des gesamten Hirn- und Rückenmarksröhres zu beziehen. Gerade die Zellen, die später zu Nervenzellen sich umbilden, scheinen besonders früh und intensiv unter den Nachwirkungen der Radiumbestrahlung zu leiden. So kann eine mangelhafte Entwicklung der Medullarwülste und ein Ausbleiben der Umbildung zur Nervenrinne und des Verschlusses zum Nervenrohr vorhanden sein (Fig. 12).

Oder aber die Zellen degenerieren schon so frühzeitig, dass sie vor Verschluss zum Nervenrohr zerfallen und nach aussen abgestossen werden. Erfolgt diese Degeneration der Zellen erst bei Schluss des Nervenrohrs, so werden sie in die Ventrikel oder den Zentralkanal ausgestossen, den sie dann teilweise ganz ausfüllen (Fig. 39), so dass von einem Lumen oft keine Spur sich nachweisen lässt. Seltener ist die Erscheinung einer stark erweiterten Ventrikel- und Zentralkanalhöhle, die dann nur von einer einfachen Zellage umkleidet ist (Fig. 41). Es erinnert dies Bild an einen Hydrocephalus internus.

Auch noch später kann sich endlich die Schädigung der das Gehirn und Rückenmark bildenden Zellen zeigen, indem nach normalem Schluss noch Zellen degenerieren können und noch sekundär in das Ventrikellumen abgestossen werden. Oder aber ihre Kerne bleiben zwischen den übrigen Zellen als Chromatinkugeln liegen (Fig. 52). So kann die Abgrenzung des Gehirns und Rückenmarks gegen das benachbarte Gewebe mehr oder minder durch Degeneration seiner Elemente verloren gehen; an seiner Stelle bleibt nur ein pigmentiertes, in Zerfall begriffenes Gewebe (Fig. 39) zurück.

Nur bei den am besten entwickelten Embryonen (Versuch von 1—2 Stunden) ist das Nervensystem relativ normal ent-

wickelt; zwischen vielen normalen Zellkernen sieht man bloss vereinzelte Chromatinkugeln; hier bilden sich auch in wechselnder, oft fast normaler Menge Nervenfibrillen aus (Fig. 46). Die Entwicklung der Geruchs- und Sehorgane entspricht ungefähr der besseren oder schlechteren Ausbildung des Gehirns. In vielen Fällen unterbleibt sie ganz, in anderen (Fig. 42) bildet sich ein verkümmertes Augenbläschen mit zahlreichen degenerierten Zellen.

Nur in den Fällen von besserer Entwicklung des Zentralnervensystems erfolgt auch die Anlage des Geruchsgrübchens und des Auges in normaler Weise. Erreicht der Augenbecher das Hornblatt, so erfolgt immer die Bildung der Linse (Fig. 47 und 52).

Oft sind die Zellen des Augenbechers degeneriert, während die Zellen des Linsensäckchens in starkem Kontrast zu ihnen völlig normal aussehen (Fig. 52). Bei den zweistündig bestrahlten Eiern sind auch die Kerne der Retinazellen normaler. Im Gegensatz zur Abhängigkeit der Bildung des Geruchs- und Sehorgans von der besseren Ausbildung des Nervensystems steht die Entwicklung der Hörbläschen, die fast ganz unabhängig von ihm sich bei beinahe allen entsprechend alten Embryonen angelegt finden (Fig. 39 und 46).

Die Herzanlage ist bei den Embryonen, die ein entsprechendes Alter erreichten, meist nachzuweisen, jedoch oft stark verkümmert (Fig. 42); nur bei den best entwickelten Embryonen lässt sich ein annähernd normal beschaffener Herzschlauch konstatieren (Fig. 46).

Im ersten Fall sind die Kiemenfäden auch nur schwach entwickelt, da sie durch die fehlende oder nur mangelhafte Zirkulation nicht beansprucht werden, und der Wachstumsreiz, den das strömende Blut normalerweise bildet, hier ganz wegfällt. Auch die Bildung der Blutzellen bleibt bei den meisten Radiumembryonen aus; nur bei den ein oder zwei Stunden bestrahlten, normaler entwickelten Embryonen finden sich, besonders um die Vornierenkanälchen herum, weniger im Herzen und in den Kiemen, Zellen, die wir als Blutzellen ansprechen können. Sie sind oft mehrkernig und enthalten viele Dotterplättchen (Fig. 49).

Die quergestreifte Muskulatur ist zu beiden Seiten der in allen Fällen gut entwickelten Chorda nur bei den normaler beschaffenen Embryonen ausgebildet. Doch sind die Muskelsegmente schmaler und kürzer als es der Norm entspricht (Fig. 50). Die

Vornierenkanälchen sind dagegen stets auffällig gut entwickelt; auch die Kerne der Kanälchenzellen sind von normalem Aussehen.

Eine häufig zu beobachtende Erscheinung ist endlich noch das Vorkommen von stark pigmentierten, zottigen Wucherungen an der Bauchhaut (Fig. 43 und 51).

Ich habe so versucht, einen kurzen Überblick über die zahlreichen Missbildungen und Entwicklungsstörungen zu geben, die sich bei den mit Radium vor der Befruchtung bestrahlten Eiern einstellen. Auf die Bedeutung dieser Missbildungen (*Spina bifida*, *Hemimembryo* usw.) in morphologischer Hinsicht will ich hier nicht eingehen und verweise auf die Arbeit O. Hertwigs, der auf Seite 82 ausführlich die Entstehung der *Spina bifida* und der anderen Missbildungen erörtert. Auch findet der Leser hier eine eingehendere Darstellung der morphologischen Verhältnisse der durch Bestrahlung des Samens erhaltenen Radiumembryonen. Wie wir gleich sehen werden, sind diese Resultate der B-Serie den unseren so ähnlich, dass sich schon aus diesem Grunde eine ausführlichere Darstellung meiner Resultate, als ich sie in der kurzen Übersicht zu geben versucht habe, erübrigt.

#### Vergleich der B- und C-Serie.

Wir kommen nunmehr zu dem wichtigsten Teil unserer Arbeit, zum Vergleich der Resultate meiner Versuchsreihe mit denen, die O. Hertwig durch Befruchtung normaler Froscheier mit radiumbestrahlten Samenfäden (B-Serie) erzielte. Durch die Güte meines Vaters, der mir sein Material bereitwilligst zur Einsicht überliess, habe ich mich sowohl über die makroskopischen als auch die mikroskopischen Befunde genau orientieren können. So habe ich besonders das überaus reichliche mikroskopische Material O. Hertwigs (über 8000 Schnitte) mit meinen Schnittserien vergleichen können. Auf Grund eingehender Untersuchung bin ich so in den Stand gesetzt, die völlige Gleichheit zwischen den Entwicklungsvorgängen in der B- und C-Serie konstatieren zu können. Vergeblich habe ich nach Schädigungen und Entwicklungsstörungen gesucht, die nur in einer der beiden Versuchsreihen auftreten; für jede der zahlreichen Missbildungen der einen Serie liess sich regelmässig in der anderen Serie eine ihr entsprechende nachweisen. Es ist natürlich unmöglich, diesen Vergleich hier bis in alle Einzelheiten durchzuführen; daher will ich



im folgenden nur kurz an der Hand der vorhandenen Abbildungen die wichtigsten Übereinstimmungen der beiden Serien hervorheben, und verweise den Leser in bezug auf das speziellere auf meine und O. Hertwigs Darstellung der betreffenden Versuchsergebnisse.

Der Gastrulationsprozess verläuft in beiden Versuchsserien bei entsprechenden Graden der Radiumschädigung in ganz abnormer Weise, mit Bildung eines Riesendotterpfropfs. (Fig. 1 meiner Arbeit [zitiert als C-Serie mit Fig. 1—52 auf den Taf. VII—IX], Fig. 5—7, 19, 20, Taf. I O. Hertwig). Diese abnorme Gastrulation führt dann oft zur Bildung von *Spinae bifidae* (Fig. 9 und 10 der C-Serie, Fig. 11, 21, 27, 28, 38 Taf. I der B-Serie; Schnittfigur 37 C-Serie, Fig. 2, 4 und 6, Taf. IV B-Serie), oder durch Ausbleiben der Bildung der Medullarplatte auf der einen Seite des Dotterpfropfes zum Entstehen von *Hemiembryones laterales*. (Fig. 18 C-Serie, Fig. 15 Taf. II und Fig. 6 Taf. IV B-Serie). *Hemiembryo anterior* (Fig. 20 C-Serie, Fig. 33 und 34 Taf. I B-Serie).

Wenn die Gastrulation einen normalen Verlauf genommen hat, kommt es oft durch teilweisen Zerfall der die Medullarwülste bildenden Zellen zu einem mangelhaften Schluss des Nervenrohrs (Fig. 11, 12, 19 C-Serie, Fig. 2, 3, 12 Taf. II B-Serie).

Die Übereinstimmung in der Form und Ausbildung der äusserlich sichtbaren Organe (Auge, Kiemen usw.) bei den am besten entwickelten Embryonen vergleiche man an der Hand folgender Abbildungen: (Fig. 23, 26 C-Serie, Fig. 36, 23, 25 Taf. II B-Serie), (Fig. 28, 32, 34 C-Serie, Fig. 3, 7, 17 Taf. III B-Serie).

Beim Studium der Durchschnitte möge man folgende Figuren auf das Vorkommen ähnlicher Missbildungen in der B- und C-Serie sich ansehen:

1. Verdoppelung der Hirnanlage: (Fig. 38, 39, 42 C-Serie und Fig. 2, 4, 3 Taf. VI der B-Serie).
2. Hydrocephalische Bildungen: (Fig. 41 C-Serie, Fig. 4, 5, 6 Taf. V B-Serie).
3. Herzanlage und Kiemenbildung: (Fig. 39, 42, 46 C-Serie, Fig. 4, 5, 6, 10 Taf. VI B-Serie).
4. Sinnesorgane:
  1. Ohrbläschen bei stark desorganisiertem Zentralnervensystem: (Fig. 39 C-Serie, Fig. 6 Taf. V B-Serie).
  2. Augenanlage: (Fig. 41, 42, 48, 47 C-Serie und Fig. 5, 13 Taf. V, Fig. 10, 1 Taf. VI der B-Serie).
5. Blut um die Vornierenkanälchen mit Ansammlung besonders auf einer Seite (Hypostase): (Fig. 49 C-Serie und Fig. 8 Taf. VI B-Serie).
6. Zottenbildung an der Bauchhaut: (Fig. 43, 51 C-Serie, Fig. 6 und 11 Taf. VI B-Serie).
7. Persistenz der Keimblasenhöhle: (Fig. 43, 51 C-Serie, Fig. 5 und 11 Taf. VI B-Serie).
8. Starke Bauchwassersucht: (Fig. 46, 50 C-Serie, Fig. 6 und 7 Taf. VI B-Serie).

Besonders wichtig ist aber die Übereinstimmung beider Versuchsreihen in der merkwürdigen Erscheinung, dass längere Bestrahlung sowohl der Samenfäden als auch der unbefruchteten Eier wieder zu besserer, normalerer Entwicklung der Embryonen nach der Befruchtung führt; dass also in beiden Serien bei bestimmter Bestrahlungsdauer je eines der beiden Komponenten, aus denen das befruchtete Ei resultiert, ein Maximum der Schädigung sich einstellt, während kürzere oder längere Bestrahlung zu einer geringeren Schädigung des Eies nach der Befruchtung führt. Die Kurven (Fig. 3) meiner Arbeit und die von O. Hertwig gegebene Zusammenfassung seiner Ergebnisse der B-Serie (S. 129—131) veranschaulichen uns auf das beste diese Tatsache.

Allerdings ergeben sich in Einzelheiten des Kurvenverlaufes einige Verschiedenheiten. Denn in der B-Serie dehnt sich das Maximum der Schädigung während eines längeren Zeitintervalles aus (von 15 Minuten bis 2 Stunden Bestrahlung), und man erhält erst bei dreistündiger Radiumeinwirkung bessere Entwicklungsergebnisse. Dagegen steigt meine Kurve schon bei halb- bis einstündiger Bestrahlungsdauer deutlich und rasch an. Dieses verschiedene Verhalten der Kurven besagt also, dass bei Radiumbestrahlung unbefruchteter Eier von halb- bis einstündiger und zweistündiger Dauer das nach der Befruchtung resultierende Produkt sich wieder normaler entwickelt, als wenn wir normale Eier mit gleich lang bestrahlten Samenfäden befruchten. Wir werden nachher auch für diese Erscheinung eine Erklärung zu geben versuchen. Viel wichtiger als diese geringen Unterschiede der beiden Kurven halte ich jedoch die völlige Übereinstimmung der beiden Versuchsreihen in ihrem weiteren Verlauf in dem Punkt, dass längere Bestrahlung eines der beiden Komponenten wieder zu besserer und normalerer Entwicklung der Zygote führt, als entsprechend kürzere Bestrahlung.

Was können wir nun auf Grund der festgestellten, völligen Gleichheit und Übereinstimmung der Resultate der beiden Versuchsreihen in bezug auf die Lokalisation der von den Radiumstrahlen veränderten Substanz schliessen, das ist jetzt die Frage, die sich uns naturgemäss aufdrängt. Es ist klar, es kann nur eine Substanz sein, die in beiden Geschlechtszellen in gleicher oder doch fast völlig gleicher Masse vorhanden ist, und die ferner, wegen der zahllosen Störungen des Entwicklungsprozesses und des Auftretens mannigfaltiger Missbildungen, für die Entwicklung von

grosser Bedeutung ist. Ferner muss sie auch, wegen des Auftretens der Zellschädigungen in den verschiedensten Teilen des Embryo, bei den ersten Teilungen auf die einzelnen Furchungszellen annähernd gleichmässig verteilt werden. Welche Substanz der beiden Geschlechtsprodukte entspricht nun diesen Anforderungen, welche ist in annähernd gleichem Maße befähigt, die Radiumwirkung auf das spätere Entwicklungsprodukt zu übertragen?

Dass das ganze Deutoplasma diese Substanz nicht sein kann, ist ja leicht verständlich; denn sonst müsste eben die Bestrahlung des unbefruchteten Eies mit seinem reichlichen Dottergehalt viel schädlicher für das spätere Entwicklungsprodukt sein, als die Bestrahlung des Samens. Auch enthält der Samenfaden keinen Dotter, und doch wird von ihm die Radiumwirkung in genau demselben Maße und gleicher Stärke übertragen, als von dem unbefruchteten Ei. Hiermit erledigt sich auch gleichzeitig die Annahme, dass etwa die Zersetzung des Lecithins an der Radiumwirkung beteiligt sei. Bei dem grossen Reichtum des Eidotters an Lecithin und der geringen Menge dieser Substanz in dem Samenfaden-schwanz, von dem noch nicht einmal die Beteiligung an der Befruchtung feststeht, ist irgend eine Bedeutung des Lecithins bei der Übertragung der Radiumwirkung völlig ausgeschlossen. Entweder wird also der Dotter und das Lecithin durch die Radiumstrahlen überhaupt nicht verändert, oder die Veränderung dieser Substanzen ist für die spätere Entwicklungsfähigkeit des Embryo von gar keiner Bedeutung. Dies ist der unabweisbare Schluss, den wir auf Grund des Vergleiches unserer und O. Hertwigs Versuche ziehen können. Damit ist natürlich die Schwarzsche Lecithinhypothese gänzlich widerlegt.

Wir kommen nunmehr zu der Frage: „Ist das Protoplasma an der Übertragung der Radiumschädigung beteiligt?“ Mag man sich nun zu der Frage, ob der Schwanz des Samenfadens ins Innere des Eies aufgenommen wird, stellen wie man will, zugeben wird man unter allen Umständen müssen, dass im unbefruchteten Ei die Menge des Protoplasma eine viel grössere ist, als im gesamten Samenfaden. Diese starke Ungleichheit der Protoplasma-mengen in den beiden Geschlechtszellen im Vergleich zu ihrer annähernd gleichen Befähigung, die Radiumwirkung zu übertragen, spricht sehr gegen eine Mitbeteiligung des Protoplasma bei der Übertragung der Radiumschädigung. Dazu kommt noch

die wichtige Beobachtung, dass das Protoplasma oder doch wenigstens gewisse Funktionen desselben selbst durch lange Bestrahlung nicht geschädigt werden. Die Spermatozoen verlieren durch zwölfstündige Bestrahlung nicht ihre Beweglichkeit, Eier werden durch zweistündige Bestrahlung nicht polysperm. Sollte ferner das Spermaprotoplasma doch eine Rolle bei der Übertragung der Radiumschädigung spielen, so müsste man die Annahme machen, dass es in annähernd gleichem Maße auf die ersten Furchungszellen verteilt wird, um die Symmetrie der Schädigungen zu erklären. Ferner müsste man von ihm fordern, dass es sich im Laufe des Furchungsprozesses vermehrt; denn sonst wäre nicht einzusehen, wie später bei so vielen Zellen des Embryo sich Schädigungen bemerkbar machen. Auf diesen letzten Punkt hat zuerst O. Hertwig hingewiesen. Nun liegen aber keine Beobachtungen über eine gleichmässige Verteilung des Samenprotoplasmas auf die ersten Furchungszellen vor; ebensowenig ist etwa eine Vermehrung desselben während der ersten Teilungen des Eies erwiesen, ja sogar höchst unwahrscheinlich.

Auf Grund aller dieser Erwägung muss eine Mitbeteiligung des Gesamtprotoplasma an der Übertragung der Radiumschädigung im höchsten Grade für unwahrscheinlich erklärt werden. Höchstens könnte man noch die Chondriosomen hierfür in Anspruch nehmen. Jedoch ist, auch durch die neuesten Arbeiten von Duesberg und Meves, die Frage, ob die durch den Samenfaden eingeführten Chondriosomen sich im Ei vermehren, und ob sie auf die Furchungszellen in regelmässiger Weise verteilt werden, so wenig geklärt, dass wir hier die Frage, ob eine teilweise Übertragung der Radiumschädigung durch dieselben anzunehmen ist, unentschieden lassen müssen.

Alle soeben geltend gemachten Bedenken gegen die Übertragung der Radiumschädigung durch das Protoplasma kommen dagegen ganz in Wegfall bei der Kernsubstanz. Diese entspricht, wie sich leicht nachweisen lässt, in ganz hervorragender Weise den vorhin auf Grund unserer Experimente formulierten Anforderungen. Namentlich O. Hertwig und Strasburger haben zuerst auf die wichtige Tatsache der Äquivalenz der beiden bei der Befruchtung sich vereinigenden Kerne hingewiesen, und van Benedens Beobachtungen am *Ascarisei* haben uns zuerst gezeigt,

dass bei der ersten Teilung der Eizelle beide Hälften gleichviel mütterliche und väterliche Kernsubstanz erhalten. Bei der Bestrahlung des unbefruchteten Froscheies ist der Kern zwar noch diploid, enthält also doppelt soviel Kernsubstanz als der haploide Samenkern; aber nach dem Eindringen des Samenfadens erfolgt die zweite Reduktionsteilung, die ja die Hälfte des diploiden Eikerns von der Teilnahme am Entwicklungsprozess ausschaltet, sodass im Augenblick der Vereinigung von Ei- und Samenkern ihre Mengen äquivalent sind.

Nun könnte man vielleicht einen Einwand gegen die Annahme, dass die Kernsubstanz des Samenfadens oder des unbefruchteten Eies durch die Radiumstrahlen geschädigt wird und diese Schädigung auf das Zeugungsprodukt überträgt, in dem ungleichen Volumen erblicken, welches sie zur Zeit ihrer Bestrahlung besitzen. „Im Samenfaden, könnte man einwerfen, ist ja die Kernsubstanz im Kopf auf einen ausserordentlich kleinen Raum zusammengedrängt, bietet also den Radiumstrahlen nur eine kleine Angriffsfläche. Ganz im Gegenteil befindet sich im unbefruchteten Froschei nach O. Schultzes Forschungen der Kern im Spindelstadium, das Chromatin ist in Form der Chromosomen auf einen verhältnismässig grösseren Raum verteilt, wird daher in der Zeiteinheit von viel mehr Radiumstrahlen getroffen, als die im Samenkopf vereinigte Kernsubstanz. Nehmen wir den Satz als erwiesen an, dass die Schädigung der Kernsubstanz proportional der pro Zeiteinheit resorbierten Menge der Radiumstrahlen ist, so muss die Schädigung des Eikerns pro Zeiteinheit grösser sein als die des Samenkerns.“ Stehen damit die Versuchsergebnisse der beiden Serien im Einklang? Wir können mit ja antworten. Die Kernsubstanz des Eies ist in der Tat gegen gleich lange Bestrahlung etwas empfindlicher als der Samenkern. Es zeigt sich dies erstens an der etwas grösseren Schädigung der aus meiner Serie bei 5 Minuten langer Bestrahlung der unbefruchteten Eier erzielten Embryonen im Vergleich zu den gleichlang bestrahlten Embryonen der B-Serie, und zweitens, wie wir später noch näher begründen wollen, an dem rascheren Ansteigen der Kurve bei meinen Versuchen als bei den Versuchen O. Hertwigs. Anstatt also gegen unsere Annahme zu sprechen, lässt sich die grössere Empfindlichkeit des Eikerns gegen die Radiumstrahlen eher zu ihren Gunsten verwerten.



Wir können also aus unseren bisherigen Betrachtungen, wie ich glaube mit absoluter Sicherheit, folgenden Schluss ziehen:

Durch die Radiumstrahlen wird die Kernsubstanz vorwiegend geschädigt. Im Falle, dass Samenfaden oder unbefruchtetes Ei mit Radium bestrahlt werden, wird allein durch die Kernsubstanz die Radiumschädigung auf das resultierende Entwicklungsprodukt übertragen. Eine Mitbeteiligung des Protoplasma an dieser Übertragung der Radiumschädigung ist auszuschliessen, höchstens kämen hierfür noch die Chondriosomen in Betracht. Das Deutoplasma (Dotter, Lecithin) ist an dieser Übertragung ganz unbeteiligt. Wahrscheinlich werden Protoplasma und Deutoplasma durch die Radiumstrahlen nicht in nennenswerter Weise verändert, vorausgesetzt, dass die Bestrahlung nicht allzu intensiv ist.

Wir wollen uns im folgenden Teil unserer Arbeit zur Erklärung der auffälligen Erscheinung wenden, dass bei längerer Bestrahlung eines ihrer beiden Komponenten die Entwicklung der Zygote normaler verläuft, als bei kürzer dauernder Radiumeinwirkung. Ehe wir jedoch hierzu übergehen, halte ich es für notwendig, mit einigen Worten die Frage zu erörtern, wie wir uns die Einwirkung der Radiumstrahlen auf die lebende Zelle vorstellen sollen.

Folgende feststehende Tatsachen muss jede Theorie, die die Radiumwirkung auf die lebende Zelle zu erklären sucht, berücksichtigen:

1. Durch die Radiumstrahlen wird vorzugsweise die Kernsubstanz verändert.
2. Zellen, die sich vermehren, sind gegen Radiumstrahlen besonders empfindlich (embryonale Gewebe, ferner Hoden, Ovarium, Haut).
3. Zellen, die sich in der Umbildung zu höher differenzierten Gewebsformen befinden, sind *ceteris paribus* empfindlicher als solche, die weniger differenzierte, tiefer stehende Gewebe zu bilden bestimmt sind. O. Hertwig, O. Levy und andere haben festgestellt, dass bei Bestrahlung von Froschembryonen besonders das Nervensystem und die Sinnesorgane, ferner Muskelgewebe und Blutzellen affiziert werden,



während die übrigen Gewebe und Organe, wie Epidermis, Chorda, Gallertgewebe, Vorniere etc. nicht so stark leiden.

4. Die Radiumwirkung auf die lebende Zelle wird erst nach einer gewissen Latenzzeit unserer Beobachtung zugänglich.

Wir wollen zuerst auf den letzten Punkt, die Latenz, näher eingehen. Wie ich beobachtet habe, waren nach zehnstündiger Bestrahlung mit zwei Radiumkapseln bei einem jungen Axolotlembryo, der nur wenige Stunden nach dem Ende der Bestrahlung konserviert wurde, die Zellkerne zum grössten Teil degeneriert und zerfallen (Chromatinkugeln, Schalenkerne). Hier haben wir also eine primäre Kernschädigung mit unmittelbar sich anschliessendem Zerfall und Tod der Zelle ohne die Erscheinung der Latenz. In den meisten Fällen bei nicht so intensiver Bestrahlung ist aber diese primäre Kernschädigung nicht so gross; die Zelle ist im Stande, noch weiter ihre Funktionen auszuüben, zu wachsen, sich zu teilen usw. Aber alle diese an der Zelle sich abspielenden Lebensprozesse verlaufen infolge der Schädigung, die der Kern erlitten hat, nicht mehr normal; es zeigen sich Störungen in der Geschwindigkeit des Wachstums, in den Teilungen, bis die Zelle, durch diese anormal verlaufenden Lebensprozesse immer schwerer geschädigt, den Anforderungen des Lebens nicht mehr gewachsen ist und eine gewisse Zeit nach der Radiumbestrahlung (Latenz) abstirbt. Zu der primären Kernschädigung durch das Radium kommt noch eine sekundäre Schädigung des Kerns und des Protoplasmas durch die Lebensfunktionen, die die Zelle und besonders ihr pathologischer Kern leisten muss. Je höher nun die Anforderungen des Lebens an die Zelle und besonders an ihren Kern sind, um so bedeutender müssen naturgemäss auch diese sekundären Schädigungen sein, um so rascher wird die Zelle ihre Funktionen nicht mehr erfüllen können und absterben. Ebenso wie ein Kranker durch Ruhe und Schonung sein Leben verlängern, vielleicht sogar gesunden wird, durch Anstrengungen und Schädigungen, denen er sich aussetzt, sein Leiden aber verschlimmert, so wird auch die radiumkranke Zelle je nach den Ansprüchen, die an sie gestellt werden, rascher oder langsamer der Nekrose verfallen, oder aber auch sich von der primären Radiumschädigung erholen können. Wo wären nun aber die Ansprüche an die Zelle grösser, als im embryonalen Gewebe? Denn einmal muss sie wachsen und sich teilen, andererseits muss

sie sich in die verschiedenen Zellformen der einzelnen Gewebe differenzieren. Kein Wunder daher, wenn gerade die Folgen der Radiumbestrahlung, die für sich noch nicht zum unmittelbaren Tode der Zelle führt, besonders rasch und stark sich am embryonalen Gewebe zeigen, und dass ferner gerade diejenigen Zellen am meisten leiden, an denen sich die spezifischen Prozesse abspielen, die zu höherer Gewebsbildung, wie Nerven-, Muskelgewebe und Blut führen.

Fassen wir also unsere Ansicht über die Radiumwirkung auf die lebende Zelle zusammen: Die Schädigung des Kerns durch die Radiumstrahlen führt bei intensiver Bestrahlung zum primären Zelltod; bei geringerer Schädigung ist ein Fortleben der Zelle möglich. Der veränderte, aber noch lebensfähige Kern wird je nach der Höhe der Anforderungen, die durch das Leben der Zelle an ihn gestellt werden, entweder wieder restituiert, oder aber in den meisten Fällen durch eigene weitere Veränderungen und durch sie bewirkte Plasmaschädigungen bald rascher bald langsamer den Tod der Zelle herbeiführen. Wir müssen also bei der Erklärung der Radiumwirkung wohl zwischen primärer Kernschädigung durch die Radiumbestrahlung und sekundärer Kern- und Plasmaschädigung infolge der an den pathologischen Kernen sich abspielenden Lebensprozesse unterscheiden. Nur die primäre Veränderung der Kernsubstanz ist für die Radiumstrahlen spezifisch, die sekundären Störungen werden sich, da sie ja hauptsächlich durch die Lebensfunktionen bedingt sind, an jeder kranken Zelle, zumal wenn ihr Kern verändert ist, in ähnlicher Weise abspielen. Daher auch die Ähnlichkeit der pathologischen Prozesse und Missbildungen, die wir bei den auf verschiedenartigste Weise geschädigten Embryonen eintreten sehen. Näher auf diese interessante Erscheinung, dass die verschiedenartigsten primären Schädigungen später zu ähnlichen Entwicklungsstörungen Anlass geben, einzugehen, muss ich mir hier jedoch versagen.

Dass jedoch meine Erklärung der Radiumwirkung auf die lebende Zelle richtig ist, möchte ich noch an einem Beispiel erläutern: 1. Es ist nachgewiesen, dass das ausgewachsene Nervengewebe gegen Radiumstrahlen viel weniger empfindlich ist, als das embryonale. Schon O. Levy hat die Frage aufgeworfen: „Warum ist die Radiumempfindlichkeit der Nervenzellen gerade in den frühen Stadien so gross, wo die histologische Differenzierung

noch so gering ist? Sind doch sonst die fertigen Nervenzellen als die empfindlichsten gegen Schädlichkeiten aller Art anzusehen.“

2. Bestrahlt man Keimblasen, wo noch das Nervengewebe gar nicht angelegt ist, so erkranken doch zuerst und am intensivsten die erst nach der Bestrahlung angelegten Nervenzellen. Mit der Annahme, dass die höher differenzierten Gewebe als solche gegen die Radiumstrahlen empfindlicher wären, sind diese beiden Beobachtungen natürlich nicht vereinbar. Dagegen stimmen sie gut zu unserer Hypothese, dass besonders die Prozesse, die zur Gewebsdifferenzierung führen und unter der Herrschaft des Kerns stehen, betroffen werden. Da ja das Plasma durch die Strahlen nur wenig leidet, so sind die mehr oder minder gut entwickelten Plasmaproducte (Fibrillen, Achsenzylinder) als solche für die Stärke der Radiumwirkung fast ohne Belang. Nur der Kern wird intensiver verändert. Das Schicksal der Zelle hängt nun davon ab, ob die sekundären Schädigungen durch die Lebensfunktionen des Kerns gross oder klein sind. In der ausdifferenzierten, nicht mehr wachsenden Nervenzelle hat der Kern im Vergleich zu der rasch wachsenden, sich differenzierenden jungen Nervenzelle sicher nur noch geringere Funktionen auszuüben. Daher werden die sekundären Schädigungen durch die Lebensfunktionen ihn nur langsamer und in geringerem Maße verändern als den lebhaft funktionierenden jungen Embryonalkern; daher seine grössere Resistenz und die geringere sekundäre Schädigung der ausgewachsenen Nervenzelle im Vergleich zu der embryonalen Nervenzelle bei gleicher primärer Kernveränderung.

Wie wir in Punkt 3 auf Seite 192 gesehen haben, tritt bei gleich raschem Wachstum bei den in höhere Gewebsformen sich differenzierenden Zellen die Radiumschädigung früher und intensiver zutage, als bei den tiefer stehenden Geweben. Auf Grund meiner Theorie erkläre ich dieses verschiedene Verhalten der einzelnen Gewebszellen aus der geringeren oder grösseren Kernfunktion und den der Grösse der Kernfunktion proportionalen sekundären Schädigungen der gesamten Zelle. Da nun das Wachstum annähernd gleich gross ist, so müssen in den Zellen, die sich in der Umbildung zu höher stehenden Geweben befinden, die Anforderungen an den Kern höhere sein, als in denjenigen Zellen, die geringer differenzierte Gewebe liefern. Wir kommen somit zu dem für die Lehre vom Kernstoffwechsel wichtigen Satz:

der Kern beeinflusst in massgebender Weise die Differenzierung der Gewebe. Je höher eine Zelle sich differenziert, um so grösser ist auch die Rolle, die der Kern bei dem Differenzierungsprozess in formativer Hinsicht spielt.

Nach diesen mehr theoretischen Ausführungen wird es uns auch nicht schwer fallen, die Versuchsergebnisse bei Bestrahlung nur einer der beiden Komponenten zu erklären. Ich kann mich hierbei um so kürzer fassen, als O. Hertwig in seiner Arbeit ausführlich auf diesen Punkt eingeht.

Vor allem müssen wir uns vergegenwärtigen, dass jede Zygote eine Art Doppelwesen darstellt, zu dem sowohl der Vater durch das Spermatozoon, als auch die Mutter durch das Ei einen gleichwertigen Anteil geliefert haben. Die Entwicklung der Zygote ist daher, wie uns besonders auch die neueren Bastardforschungen gelehrt haben, in gleicher Weise von der Beschaffenheit der Ei- als der Samenzelle abhängig, sie stellt ein Kompromiss zwischen den Entwicklungstendenzen der beiden kopulierenden Sexualzellen dar. In unseren Experimenten ist nun die eine Zelle normal, die andere durch die Radiumstrahlen bald mehr bald minder verändert. Die spätere Entwicklung der Zygote, des befruchteten Eies, wird davon abhängen, inwieweit die normale oder die pathologische Komponente zur Geltung kommen kann. Nicht die Grösse der Schädigung der radiumbestrahlten Keimzelle, sondern die grössere oder geringere Fähigkeit, diese Schädigung auf die von der Zygote abstammenden Zellgenerationen zu übertragen und sie im Entwicklungsprozess gegenüber der normalen Komponente zur Geltung zu bringen, wird für den Verlauf der Entwicklung von Bedeutung sein. Diese Fähigkeit, die Radiumschädigung im Zeugungsprodukt zur Geltung zu bringen, wird zuerst mit der Grösse der Schädigung der männlichen resp. weiblichen Keimzelle zunehmen, dann aber wieder abnehmen, um schliesslich wieder auf Null zu sinken, nämlich dann, wenn die Kernsubstanz des Samenfadens oder des unbefruchteten Eies primär durch die Radiumstrahlen zum völligen Zerfall gebracht ist, wobei es wohl noch möglich ist, dass der Samenfaden wegen mangelnder oder geringer direkter Schädigung des kontraktilen Schwanzes noch in das Ei eindringt und eine Entwicklung desselben anregt. In diesem extremen Fall wird die degenerierte, vermehrungsunfähige Kernsubstanz nicht imstande sein, den Entwicklungsprozess irgendwie

zu beeinflussen; es wird also eine normale Entwicklung mit haploider Kernsubstanz resultieren (Parthenogenese, Androgenese). Bei etwas geringerer Schädigung wird es vielleicht noch zur Kopulation der beiden Kerne kommen. Bei der ersten Teilung wird aber der Radiumkern, sei es infolge Verzögerung des Wachstums oder mangelhafter Chromosomenausbildung, nicht auf die Furchungszellen verteilt werden können. Entweder wird das Radiumchromatin nun ganz ausgeschaltet, in ähnlicher Weise wie es Baltzer bei seinen Kreuzungsversuchen an Seeigeln gezeigt hat, oder aber nur zu ungleichen Hälften auf die Furchungszellen verteilt.

Dabei ist es möglich, dass die Teilung der normalen Kernsubstanz regelmässig verläuft, oder dass durch die unregelmässige Teilung des Radiumchromatins auch die der normalen Kernsubstanz ungünstig beeinflusst wird; hierdurch können dann auch wieder Störungen der normalen Entwicklung sich ergeben. Wir können wohl sagen, je früher die Elimination des Radiumchromatins erfolgt, um so wahrscheinlicher wird eine normale Entwicklung. Die Elimination wird umso früher auftreten, je grösser die Radiumschädigung des Kerns ist.

Wenn wir diese theoretischen Überlegungen nun auf unsere und O. Hertwigs Versuchsergebnisse zur Anwendung bringen, so wird es uns nicht schwer sein, die Kurvenbildung zu verstehen. Bei ganz kurzer, 5 Minuten langer Bestrahlung ist die Schädigung noch so unbedeutend, dass der Radiumkern gegenüber dem normalen nur in geringem Grade störend einzuwirken vermag. Bei  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  stündiger Bestrahlung ist die Schädigung grösser, der Radiumkern hat aber noch die Fähigkeit, sich zu vermehren; er beeinflusst daher das Entwicklungsprodukt schon auf frühen Stadien. Bei langer Bestrahlung ist die Schädigung des bestrahlten Kerns noch grösser, da sie ja proportional der Strahlenmenge wächst (O. Hertwig). Der Radiumkern kann sich jetzt aber nur noch langsam vermehren, der normale andere Kern wächst rascher, die normale Kernsubstanz überwiegt daher das Radiumchromatin, die Entwicklung wird daher wieder besser verlaufen. Endlich als extremer Fall, der bis jetzt nur in O. Hertwigs Versuchen einmal bei drei Larven verwirklicht ist: der Radiumkern ist ganz degeneriert, er hat die Fähigkeit zu wachsen und sich zu teilen verloren, er nimmt gar nicht mehr an der Entwicklung



teil; diese verläuft daher, weil nur von dem normalen Halbkern abhängig, ganz normal (Parthenogenese). Bei meinem Versuch ist die Bestrahlungsdauer noch nicht lang genug gewesen, um eine völlige Ausschaltung des Eikerns zu erzielen. Wenn bei genügend langer Bestrahlung die Befruchtungsfähigkeit des Eies nicht leiden, keine Polyspermie eintreten und der Dotter und das Plasma nicht doch durch die lange Bestrahlung verändert werden sollten, so müssten durch Befruchtung der lange bestrahlten Eier der C-Serie sich auch normale Larven mit männlich-haploidem Kern erzielen lassen.

Die auf den ersten Blick ganz unverständliche Tatsache, dass lang dauernde Bestrahlung eines der beiden Komponenten der Zygote zu normalerer Entwicklung führt, als kürzer dauernde, findet so ihre Erklärung. Voraussetzung ist dabei allerdings die Annahme, dass nur durch die Kernsubstanz die Schädigung auf die Zygote übertragen wird. Nur auf diesem Wege ist ja allein eine Ausschaltung der radiumbestrahlten Substanz möglich. Nähmen wir eine Protoplasmaschädigung an, so wüsste ich nicht, wie wir dann das allmähliche Ansteigen der Kurve, zumal in meinen Experimenten, verstehen sollten. Denn eine Ausschaltung des Eiprotoplasma aus der Entwicklung ist doch ganz undenkbar. So können wir auch die Kurvenbildung, wenn es dessen überhaupt noch bedürfte, mit als Beweis für die von O. Hertwig und mir vertretene Ansicht aufführen, dass nur die Kernsubstanz die Radiumschädigung auf das Zeugungsprodukt überträgt.

#### Vergleich der Entwicklung der vor und der nach der Befruchtung bestrahlten Eier (C- und A-Serie).

Wir wollen im nächsten Abschnitt unserer Arbeit die Entwicklung der vor und der nach der Befruchtung bestrahlten Eier miteinander vergleichen. Während die Eier, die nach der Befruchtung kurz vor oder nach der Zweiteilung mit Radium  $\frac{1}{4}$ —4 Stunden lang bestrahlt wurden, sämtlich auf dem Blastulastadium abstarben, und nur bei 5 Minuten langer Bestrahlung sich zu stark missbildeten, 3—4 Tage alten Larven entwickelten (S. 14—24, O. Hertwig), ergab die Bestrahlung unbefruchteter Froscheier mit nachheriger Befruchtung mit normalem Samen viel geringere Schädigungen, wie wir ja im ersten Teil unserer Arbeit gesehen haben. Alle Eier, mochten sie nun 5 Minuten,



$\frac{1}{4}$ —2 Stunden mit Radium vor ihrer Befruchtung bestrahlt worden sein, erreichten zum wenigsten das Urmundstadium, ja die 5 Minuten und dann wieder die länger, 1—2 Stunden, bestrahlten Eier brachten es zu einer fünf- bis zehntägigen, oft sogar relativ normalen Entwicklung.

In mancher Beziehung ist der Vergleich der beiden Versuchsreihen von Interesse. Auf Grund unserer Experimente können wir konstatieren, dass eine von beiden Sexualzellen übertragene pathologische Eigenschaft in der Entwicklung des Zeugungsproduktes sich stärker geltend macht, als wenn nur eine der beiden Keimzellen die pathologische Eigenschaft überträgt, die andere dagegen normal beschaffen ist. Dieses Versuchsergebnis hat heute ja nichts wunderbares mehr an sich. Seit O. Hertwigs Entdeckung des Befruchtungsprozesses, die die morphologischen Grundlagen lieferte, und seit Mendels für die physiologische Seite der Frage so bedeutungsvollen Vererbungsversuchen ist die Lehre von der Doppelnatur eines jeden geschlechtlich gezeugten Lebewesens, das von väterlicher und von mütterlicher Seite gleichviel Erbsubstanz erhalten hat, fast allgemein angenommen und hat sich sowohl für die Physiologie als auch die Pathologie der Vererbung überaus fruchtbar erwiesen. Hat doch die so lange unerklärte Erscheinung der Häufung von Missbildungen aller Art bei Kindern aus Verwandtenehen, die ja schon vor tausend und mehr Jahren bekannt ist, durch diese Lehre ihre Erklärung gefunden. Die Übertragung einer pathologischen Eigenschaft, die nur durch eine Keimzelle erfolgt, kann durch die normale Beschaffenheit der anderen verdeckt und unwirksam gemacht werden: sie kann latent bleiben. In dem Falle aber, dass beide Eltern die gleiche pathologische Eigenschaft durch ihre Keimzellen übertragen, ist das Auftreten von entsprechenden Entwicklungsstörungen im Zeugungsprodukt absolut sicher. Nur dadurch, dass bei Verwandtenehen die Möglichkeit des Zusammentreffens zweier in gleichem Sinne pathologisch veränderter Keimzellen in erhöhtem Maße wegen der gleichen Abstammung der Eltern vorhanden ist, erklärt sich das gehäufte Auftreten von Missbildungen bei den Nachkommen dieser Ehen. Es ist klar, dass das, was hier von den pathologischen Eigenschaften gesagt ist, natürlich auch von allen anderen, für das Kind mehr gleichgültigen, oder auch vorteilhaften Eigenschaften in gleichem Maße gilt.

Analoge Beispiele aus der menschlichen Pathologie liefern ferner die Beobachtungen der Psychiater, dass solche Individuen schwerer erblich belastet sind, bei denen sowohl in der väterlichen als auch in der mütterlichen Aszendenz sich Geisteskrankheiten nachweisen lassen, als wenn nur in einer Vorfahrenreihe entsprechende Krankheiten aufgetreten sind.

Andere ähnliche Erscheinungen hat ferner die im Anschluss an die Mendelschen Experimente in Aufschwung gekommene Forschungsrichtung zutage gefördert. Ein besonders schönes Beispiel bietet die von Baur untersuchte, gelbblättrige Sippe von *Antirrhinum*, die nur als Bastard mit einer grünen Rasse lebensfähige Exemplare lieferte, d. h. nur dann, wenn eine der beiden Keimzellen die Fähigkeit, die grünen Farbstoffe der Chlorophyllkörner zu bilden, besass und auf das Zeugungsprodukt übertrug. Die homozygoten gelben Individuen, denen die Fähigkeit, den grünen Farbstoff zu bilden, ganz abging, waren nicht imstande,  $\text{CO}_2$  zu assimilieren und starben deshalb als junge Pflanzen ab. Ähnliche Verhältnisse bieten die rein weissblättrigen Sippen von *Antirrhinum* und *Melandrium* dar, die gleichfalls nur in der Bastardform mit einer normal grünblättrigen Sippe lebensfähig sind. Baur meint, dass alle diese erwähnten Chromatophorenmerkmale im Kern lokalisiert sind.

In unseren Radiumversuchen haben wir nun ein weiteres Beispiel dafür, dass eine Dosis pathologisch beschaffener Keimzellsubstanz für das spätere Entwicklungsprodukt weniger schädlich ist, als zwei von je einem der Eltern übertragene, schädliche Dosen. Was unsere Experimente aber besonders auszeichnet, ist der Umstand, dass wir selbst experimentell durch die Radiumbestrahlung die Keimsubstanz verändert haben, und dass wir ferner den Nachweis gebracht haben, dass in unserem Fall die Übertragung der Schädigung der Keimsubstanz durch den Kern erfolgt.

Aber noch nach einer anderen Richtung hin ist der Vergleich der A- und C-Serie von grossem Interesse. Fragen wir uns einmal, wodurch wird die bessere Entwicklung der Eier der C-Serie im Vergleich zu denen der A-Serie bewirkt? Die Antwort lautet: Der gesunde Samenkern ist die Ursache, dass die Entwicklung der Zygote über das Blastulastadium hinausgeht. Es ist nun

ferner sehr interessant, dass, wie der Vergleich der B- und C-Serie uns gelehrt hat, es ganz gleichgültig für die spätere Entwicklung ist, ob der Ei- oder der Samenhalkern intakt ist. Während wir im ersten Abschnitt des allgemeinen Teils haben nachweisen können, dass der pathologische Effekt, der durch den Radiumsamenkern ausgeübt wird, gleich der durch den Radiumeikern bewirkten Schädigung ist, so sehen wir jetzt, bei entsprechender Verwertung der Resultate der A-, B- und C-Serie, dass auch für die normale Entwicklung so früher Stadien, wie die Blastula und die Gastrula, der Einfluss des Samenkerns gleich dem des Eikerns ist. Ei- und Samenkern sind also von Anfang an von gleicher Bedeutung für die Entwicklung. Hierdurch ergibt sich auch eine interessante Parallele zu den Versuchen Boveris, der entkernte Seeigelleier mit Samen befruchtete und eine normale Entwicklung erzielte. Der Hauptunterschied unserer und Boveris Versuche liegt darin, dass bei unseren Experimenten der Eihalkern nicht völlig von der Entwicklung ausgestaltet ist; die Folge davon ist, dass die späteren Entwicklungsstadien nicht normal werden, sondern pathologische Störungen aufweisen, die aber bemerkenswerterweise um so geringer sind, je stärker der Eihalkern geschädigt, je weniger er infolgedessen neben dem gesunden Samenkern zur Geltung kommen kann.

Auf Grund der Seite 197 angestellten Betrachtung haben wir guten Grund anzunehmen, dass alles, was vom Keimblasenstadium an von Organen wie Blastoporus, Nervensystem, Sinnesorgane, Gefäßsystem, Blut usw. im Embryo sich entwickelt, allein vom intakten Samenkern und seinen Deszendenten im Verein mit dem Eiprotoplasma in seiner Entwicklung bestimmt wird, ja dass schon der ganze Verlauf der Gastrulation vom Samenkern in richtender Weise beeinflusst wird.

Hiermit ist die namentlich von Loeb, dann von Boveri und Godlewski aufgestellte Lehre, dass der Samenkern erst auf spätere Entwicklungsstadien, frühestens nach beendeter Gastrulation, seinen Einfluss geltend machen könne, widerlegt. Als falsch hat sich ferner die Ansicht Godlewskis erwiesen, dass die gesamten, sich in der Periode bis zur Gastrulation äussernden Merkmale nur vom Eiprotoplasma abhängig sind, oder mit anderen Worten: Die Vererbungsrichtung bis zum Ende des Gastrulations-

prozesses hängt ausschliesslich vom Eiprotoplasma ab. Nur kurz will ich hier auf die Inkonsequenz hinweisen, die sich in diesen Sätzen Godlewskis ausspricht. Denn während Godlewski sonst nachdrücklich die Lehre vertritt, dass Kern und Protoplasma für die Vererbung von Bedeutung sind, spricht er hier dem Kern, ja auch dem Samenprotoplasma, das doch sonst nach seiner Ansicht dem Eiprotoplasma in seiner Bedeutung als Vererbungsträger nicht nachsteht, jeden richtenden Einfluss für den Verlauf des Gastrulationsprozesses ab.

Schon Newman hat diese Lehre Godlewskis als unhaltbar nachgewiesen. Er hat durch Kreuzungsversuche gezeigt, dass durch die Befruchtung mit einem Samenfaden einer anderen Art der Ablauf der ersten Teilungen beschleunigt wird. Also liegt hier eine deutliche Beeinflussung des Eies durch den Samenfaden schon im Stadium der Zwei- und Vierteilung vor. Wenn Godlewski neuerdings gegen Newman hervorhebt, er habe ja nicht bewiesen, dass der Samenkern die Teilung beeinflusse, so ist damit die Lehre von der ausschliesslichen Bedeutung des Eiprotoplasma für die erste Entwicklungsperiode nicht gerettet, da Godlewski dann doch wird zugeben müssen, dass zum mindesten das Spermaprotoplasma nicht ohne Einfluss ist. Durch unsere Radiumexperimente haben wir nun den sicheren Nachweis erbringen können, dass sowohl der Samen- als auch der Eikern den Verlauf der Gastrulation in hervorragendem Maße beeinflusst.

---

Wir kommen am Schlusse unserer Arbeit noch zu der Frage, welche Stellung können wir auf Grund unserer Radiumexperimente zu der Frage nach der Bedeutung von Kern und Plasma für die Vererbung nehmen? Es sei gleich hier hervorgehoben, dass wir durch unsere Versuchsergebnisse nicht in den Stand gesetzt sind, über die Rolle des Plasma bei der Vererbung etwas auszusagen; denn wir haben zwar keine durch das radiumbestrahlte Plasma bewirkte Entwicklungsstörung beobachten können, andererseits aber auch nicht feststellen können, ob das Plasma durch die Radiumbestrahlung überhaupt verändert wird. In dieser Hinsicht sind unsere Experimente also negativ ausgefallen. Dagegen haben wir aber die ausserordentliche Bedeutung des Kerns für den

gesamten Entwicklungsprozess in mehrfacher Hinsicht nachgewiesen. Es wird sich empfehlen, die Hauptresultate des allgemeinen Teils, soweit sie hierfür von Interesse sind, hier noch einmal kurz nebeneinander aufzuführen:

1. Die Radiumschädigung wird durch die Kernsubstanz auf das Entwicklungsprodukt übertragen und führt je nach der Intensität der Schädigung zu den mannigfaltigsten Störungen des Entwicklungsprozesses (S. 192).
2. Es ist für den Verlauf des Entwicklungsprozesses von grosser Bedeutung, ob nur ein Halbkern oder beide Halbkerne geschädigt sind. Ist nur ein Halbkern geschädigt, so verläuft die Entwicklung normaler, als wenn beide krank sind. Dabei ist es ganz gleichgültig, ob der eine gesunde Halbkern der väterliche oder der mütterliche ist (S. 200).
3. Ei- und Samenkern sind von Anfang an von gleicher Bedeutung sowohl für die normale als auch für die pathologische Entwicklung (S. 201).
4. Beim Frosch ist eine Entwicklung mit haploidem Kern möglich (in unseren Versuchen bis 10 Tage). Der haploide Kern kann sowohl von der Mutter als auch vom Vater geliefert werden.
5. Der Kern beeinflusst in massgebender Weise die Differenzierung der Gewebe. Die formative Tätigkeit des Kerns wächst mit der Höhe des Differenzierungsprozesses, der sich an der betreffenden Zelle abspielt (S. 196).

Alle diese Beobachtungen sprechen sehr zugunsten der Theorie O. Hertwigs und Strasburgers, dass der Kern der Träger der Vererbung sei. Wenn wir auch dem Plasma nicht jede Bedeutung für die Vererbung absprechen wollen, so wird doch jeder, der unbefangen die Resultate dieser Arbeit prüft, mit mir zu der Überzeugung gelangen: Der Kern ist der Hauptträger der Vererbungssubstanz.

---

**Literaturverzeichnis.**

- Baltzer, F.: Über die Beziehung zwischen dem Chromatin und der Entwicklung und Vererbungsrichtung bei Echinodermenbastarden. Arch. f. Zellforsch., V, 1910.
- Bardeen, Ch. R.: Variations in susceptibility of amphibian ova to the X-rays at different stages of development. The anatom. Record., Vol. III, 1909.
- Baur, E.: Untersuchungen über die Erbliehkeitsverhältnisse einer nur in Bastardform lebensfähigen Sippe vom Antirrhinum majus. Ber. Deut. Bot. Gesellsch., 25, 1907.
- Derselbe: Untersuchung über die Vererbung von Chromatophorenmerkmalen bei Melandrium, Antirrhinum und Aquilegia. Zeitschr. Abst.- u. Vererbungslehre, 4, 1910.
- Beneden, E. van: Recherches sur la maturation de l'oeuf, la fécondation et la division cellulaire. Archives de biologie, Vol. IV, 1883.
- Boveri, Th.: Über die Befruchtungs- und Entwicklungsfähigkeit kernloser Seeigeleier und über die Möglichkeit ihrer Bastardierung. Arch. f. Entw.-Mech., Bd. II, 1895.
- Derselbe: Über den Einfluss der Samenzelle auf die Larvencharaktere der Echiniden. Arch. f. Entw.-Mech., Bd. 16, 1903.
- Brachet, A.: Recherches sur l'influence de la polyspermie expérimentale dans le développement de l'oeuf de Rana fusca. Arch. de Zool. expériment. générale, 5. Serie, Tome VI, 1910.
- Duesberg, J.: Nouvelles recherches sur l'appareil mitochondrial des cellules séminales. Arch. f. Zellforsch., Bd. 6, 1910.
- Godlewski, E. jun.: Untersuchungen über die Bastardierung der Echiniden- und Crinoidenfamilie. Arch. f. Entw.-Mech., 20, 1906.
- Derselbe: Das Vererbungsproblem im Lichte der Entwicklungsmechanik betrachtet. Leipzig 1909.
- Derselbe: Bemerkungen zu der Arbeit von H. H. Newman: „Further Studies of the Process of Heredity in Fundulus Hybrids.“
- Herlant, M.: Sur le mécanisme de la fécondation et l'allure du développement dans les oeufs de grenouille di- et trispermiques. Bull. soc. roy. Sc. Med. et natur. de Bruxelles, Jan. 1910.
- Hertwig, O.: Beiträge zur Kenntnis der Bildung, Befruchtung und Teilung des tierischen Eies. Morphol. Jahrbücher, Bd. I, III, IV, 1875, 1877, 1878.
- Derselbe: Das Problem der Befruchtung und der Isotropie des Eies, eine Theorie der Vererbung. Jenaische Zeitschr., 1884.
- Derselbe: Vergleich der Ei- und Samenbildung bei Nematoden. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 36, 1890.
- Derselbe: Allgemeine Biologie. III. Auflage. Jena 1909.
- Derselbe: Der Kampf um Kernfragen der Entwicklungs- und Vererbungslehre. Jena 1909.



- Hertwig, O.: Die Radiumstrahlung in ihrer Wirkung auf die Entwicklung tierischer Eier. Mitteilung vom 15. Juli 1909. Sitz.-Ber. d. Königl. Preuss. Akad. d. Wiss., XI, 1910.
- Derselbe: Neue Untersuchungen über die Wirkung der Radiumstrahlung auf die Entwicklung tierischer Eier. Mitteilung vom 28. Juli 1910. Sitz.-Ber. d. Königl. Preuss. Akad. d. Wiss., XXXIX, 1910.
- Derselbe: Die Radiumkrankheit tierischer Keimzellen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 77, Abt. II, 1911. Auch separat. Bonn, 1911.
- Hertwig, O. und R.: Über den Befruchtungs- und Teilungsvorgang des tierischen Eies. Jena 1887.
- Hertwig, R.: Über die Entwicklung des unbefruchteten Seeigeleies. Festschrift f. Gegenbaur, 1896.
- Derselbe: Über das Wechselverhältnis von Kern und Protoplasma. München 1903.
- Koernicke, M.: Über die Wirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen auf pflanzliche Gewebe und Zellen. Ber. d. deut. bot. Gesellsch., Bd. XXIII, p. 404, 1905.
- Levy, Oscar: Mikroskopische Untersuchung zu Experimenten über den Einfluss der Radiumstrahlen auf embryonale und regenerative Entwicklung. Arch. f. Entw.-Mech., Bd. 21, 1906.
- Loeb, J.: Die Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906.
- Derselbe: Über den chemischen Charakter des Befruchtungsvorganges und seine Bedeutung für die Theorie der Lebenserscheinungen. Leipzig 1908.
- Derselbe: Über die Natur der Bastardlarve zwischen dem Echinodermenei und Molluskensamen. Arch. f. Entw.-Mech., Bd. 26, 1908.
- Meves, F.: Die Chondriosomen als Träger erblicher Anlagen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 72, 1908.
- Derselbe: Über die Beteiligung der Plastochondrien an der Befruchtung des Eies von *Ascaris megalocephala*. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 76, 1910/11.
- Newman, H. H.: Further studies of the process of heredity in *Fundulus* hybrids. The Journ. of Experim. Zool., Vol. 8, 1910.
- Perthes: Versuche über den Einfluss der Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Zellteilung. Deutsche med. Wochenschr., 1904.
- Schaper: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Radiumstrahlen und der Radiumemanation auf embryonale und regenerative Vorgänge. Anat. Anz., Bd. 25, 1904.
- Schultze, Oscar: Untersuchungen über die Reifung und Befruchtung des Amphibieneies. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 45, 1887.
- Schwarz, G.: Über die Wirkung der Radiumstrahlen, eine physiologisch-chemische Studie am Hühnerei. Arch. f. Physiol., Bd. 100, Bonn 1903.
- Strasburger, E.: Neue Untersuchungen über Befruchtungsvorgänge bei Phanerogamen als Grundlage für eine Theorie der Zeugung. Jena 1884.
- Derselbe: Chromosomenzahlen, Plasmastrukturen, Vererbungsträger und Reduktionsteilung. Jahrb. f. wiss. Bot., Bd. 45, 1908.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel VII—IX.

Alle Embryonen, mit Ausnahme der in Fig. 3, 17, 27, 31, 36, die normale Kontrollarven darstellen, stammen von Eiern, die vor ihrer Befruchtung mit normalem Samen mit Radium bestrahlt wurden.

Die Fig. 1—6, 9—13, 18, 19, 20—22 sind bei zwölfacher, die übrigen auf Taf. VII bei achtfacher Vergrößerung photographiert. Die Fig. 37—52 auf Taf. VIII und IX stellen Querschnittsbilder dar, die durch mikrophotographische Aufnahmen von Schnittpräparaten gewonnen sind. Als Linse wurde bei Fig. 37—51 Leitz Nr. 3, bei Fig. 52 Zeiss Nr. D gewählt. Von Okularen wurden Leitz Nr. I, II, III benutzt. Weitere Einzelheiten sind, soweit es notwendig schien, durch Zeichnen in die photographischen Aufnahmen eingetragen.

Radium I = 7,4 mg, Radium II = 5,3 mg, Radium III = 2,0 mg reines Radiumbromid.

Abkürzungen: E<sup>1</sup>—E<sup>20</sup> = Versuchsnummer 1—20, Rad. = Radium, Bestr. = Bestrahlungsdauer.

#### Allgemein gültige Bezeichnungen:

Ok = Okular.	kd = Kiemendeckelfalte.
au = Augenanlage.	kh = Kiemenhöhle.
az = ausgestossene Zellen.	kp = Kapillargefäß.
bl = Blastulahöhle.	l = Linsensäcken.
blk = Blutkörperchen.	lh = Leibeshöhle.
ch = Chorda.	mp = Medullarplatte.
chk = Chromatinkugeln.	ms = Mesodermsegment.
d = Dotter.	mt = Myotom.
gr = Grenze von pigmentierter und nicht pigmentierter Epidermis.	nf = Nervenfibrillen.
h = Herzanlage.	nz = normale Nervenzellen.
hb = Hörbläschen.	p = Pigment.
hi = Hirnanlage.	tr = Trichter der Vorniere.
ho = Hohlräume.	ul = Urmundlippe.
hv = Hirnventrikel.	vn = Vornierenkanälchen.
k = Kiemen.	zt = Zotten.

#### Tafel VII.

- Fig. 1. Abnorme Gastrula mit Riesendotterpfropf. E<sup>10</sup>. Bestr.: 5 Minuten. Rad. II. Alter: 3 Tage.
- Fig. 2. Embryo mit Hirn- und Medullarwülsten, Dotterpfropf am hinteren Ende noch sichtbar. E<sup>9</sup>. Bestr.: 5 Minuten. Rad. I. Alter: 3 Tage.
- Fig. 3. Kontrollarve zu E<sup>9</sup>. Alter: 3 Tage.
- Fig. 4 und 5. Gestreckte Embryonen mit Kopf und Schwanz. E<sup>9</sup> II. Bestr.: 5 Minuten. Rad. I. Alter: 5 Tage.
- Fig. 6. Embryo mit starker Auftreibung des Bauches. E<sup>11</sup>. Bestr.: 5 Minuten. Rad. III. Alter: 5 Tage.

- Fig. 7. Embryo mit verkümmertem, rechtwinklig abgebogenem Schwanz, Haftnäpfen und kurzen Kiemenstummeln. E<sup>10</sup> III. Bestr.: 5 Minuten. Rad. II. Alter: 7 Tage.
- Fig. 8. Embryo mit kurzem Schwanzstummel. E<sup>11</sup> II. Bestr.: 5 Minuten. Rad. II. Alter: 5 Tage.
- Fig. 9. Embryo mit nicht völlig geschlossenem Nervenrohr. Dotterpfropf am hinteren Ende noch sichtbar. E<sup>7</sup>. Bestr.:  $\frac{1}{4}$  Stunde. Rad. II. Alter: 3 Tage.
- Fig. 10. Spina bifida. E<sup>1</sup>. Bestr.:  $\frac{1}{4}$  Stunde. Rad. I. Alter: 3 Tage.
- Fig. 11. Embryo mit schwach entwickelter Nervenrinne. E<sup>1</sup>. Bestr.:  $\frac{1}{4}$  Stunde. Rad. I. Alter: 3 Tage.
- Fig. 12. Embryo mit Nervenrinne. E<sup>6</sup> II. Bestr.:  $\frac{1}{4}$  Stunde. Rad. I. Alter: 3 Tage.
- Fig. 13. Gestreckter Embryo mit Kopf und Schwanz. E<sup>8</sup> II. Bestr.:  $\frac{1}{4}$  Stunde. Rad. III. Alter: 5 Tage.
- Fig. 14—16. Drei gestreckte Embryonen mit zum Teil rechtwinklig abgebogenem, kurzem Schwanz, gut ausgebildeten Haftnäpfen und kleinen Kiemenfäden. E<sup>2</sup> und E<sup>3</sup>. Bestr.:  $\frac{1}{4}$  Stunde. Rad. II und Rad. III. Alter: 5 Tage.
- Fig. 17. 5 Tage alte Kontrollarve zu E<sup>2</sup>.
- Fig. 18. Hemiembrryo lateralis. E<sup>12</sup> I. Bestr.:  $\frac{1}{2}$  Stunde. Rad. II. Alter: 3 Tage.
- Fig. 19 und 20. Zwei Embryonen. E<sup>14</sup> I. Ein Embryo schon etwas in die Länge gestreckt mit teilweise geschlossenem Nervenrohr. Ein Embryo mit Hirnplatte und weitem Blastoporus. Bestr.:  $\frac{1}{2}$  Stunde. Rad. III. Alter: 3 Tage.
- Fig. 21 und 22. Zwei Embryonen. E<sup>17</sup> I. Ein Embryo mit weit geöffnetem Blastoporus. Ein Embryo mit geschlossenem Blastoporus und stark aufgetriebenem Bauch. Bestr.: 1 Stunde. Rad. III. Alter: 3 Tage.
- Fig. 23. Embryo mit gut ausgebildetem Kopf und rechtwinklig abgebogenem Schwanz. Man sieht Mund, Haftnäpfe, Riechgrübchen, kurze Kiemenfäden, Zotten an der Bauchhaut. E<sup>8</sup> III. Bestr.:  $\frac{1}{4}$  Stunde. Rad. III. Alter: 7 Tage.
- Fig. 24—26. Drei Embryonen mit gut ausgebildetem Kopf und meist rechtwinklig abgebogenem Schwanz. E<sup>12</sup> resp. E<sup>13</sup>. Bei Fig. 26 sieht man am Bauch ein Feld von stark entwickelten Zotten. Bestr.:  $\frac{1}{2}$  Stunde. Rad. I resp. II. Alter: 7 Tage.
- Fig. 27. 7 Tage alte Kontrollarve zu E<sup>12</sup>.
- Fig. 28. Langgestreckter Embryo. Man sieht das Riechgrübchen und das Auge. Die Kiemen sind umwachsen. E<sup>16</sup> II. Bestr.: 1 Stunde. Rad. II. Alter: 10 Tage.
- Fig. 29. Langgestreckter Embryo mit Riechgrübchen, Auge und Kiemenbüschel. Etwas Bauchwassersucht. E<sup>16</sup> I. Bestr.: 1 Stunde. Rad. II. Alter: 8 Tage.
- Fig. 30. Embryo mit Riechgrübchen, Auge mit Linse, rechtwinklig abgebogenem Schwanz. Bauchwassersucht. E<sup>17</sup> II. Bestr.: 1 Stunde. Rad. III. Alter: 10 Tage.

- Fig. 31. 10 Tage alte Kontrollarve zu E<sup>17</sup> II.  
 Fig. 32 und 33. Zwei langgestreckte Embryonen mit Riechgrübchen, Auge, Kiemenbüschel. E<sup>20</sup>. Bestr.: 2 Stunden. Rad. III. Alter: 7 Tage.  
 Fig. 34. Embryo mit starker Bauchwassersucht, Riechgrübchen, Auge, umwachsene Kiemen. Mund mit Hornzähnen umgeben. E<sup>2</sup>. Bestr.: 1 Stunde. Rad. II. Alter: 10 Tage.  
 Fig. 35. Langgestreckter Embryo mit Riechgrübchen, Auge, Kiemenbüschel. Stark entwickelte Haftnäpfe. E<sup>19</sup>. Bestr.: 2 Stunden. Rad. II. Alter: 7 Tage.  
 Fig. 36. 7 Tage alte Kontrollarve zu E<sup>19</sup>.

### Tafel VIII.

- Fig. 37. Querschnitt durch die in Fig. 10 abgebildete Spina bifida. E<sup>19</sup>. Ok. II. Bestr.: 5 Minuten. Rad. II. Alter: 3 Tage.  
 Fig. 38 und 39. Zwei Querschnitte durch die Kopfgegend des in Fig. 14 abgebildeten Embryo. E<sup>2</sup>. Ok. II. Bestr.:  $\frac{1}{4}$  Stunde. Rad. II. Alter: 5 Tage. Entstehung des Gehirns aus zwei getrennten seitlichen Anlagen.  
 Fig. 40. Querschnitt durch die Mitte des Rumpfes des in Fig. 7 abgebildeten Embryo. E<sup>10</sup> III. Ok. II. Bestr.: 5 Minuten. Rad. II. Alter: 7 Tage. Bei d liegt der Dotter frei nach aussen.  
 Fig. 41. Querschnitt durch den in Fig. 15 abgebildeten Embryo in der Augen-gegend. E<sup>2</sup>. Ok. II. Bestr.:  $\frac{1}{4}$  Stunde. Rad. II. Alter: 5 Tage. Sehr weite Ventrikelhöhle. (Hydrocephalus internus.)  
 Fig. 42. Querschnitt durch den Embryo (Fig. 26) in der Gegend der Augen-anlage. E<sup>13</sup>. Bestr.:  $\frac{1}{2}$  Stunde. Rad. I. Alter: 7 Tage.  
 Fig. 43. Teil eines Querschnittes durch den in Fig. 15 abgebildeten Embryo. E<sup>2</sup>. Ok. I. Bestr.:  $\frac{1}{4}$  Stunde. Rad. II. Alter: 5 Tage. Man sieht pigmentierte papilläre Exkreszenzen an der Bauchhaut, sowie einen abnorm lange persistierenden Rest der Blastulahöhle. (bl.)  
 Fig. 44 und 45. Zwei Querschnitte durch den in Fig. 13 abgebildeten Embryo. E<sup>8</sup>. Ok. II. Bestr.:  $\frac{1}{4}$  Stunde. Rad. III. Alter: 5 Tage. Man sieht die Verdoppelung der Chorda. Auf Fig. 45 fehlt das Rückenmark ganz.  
 Fig. 46. Querschnitt durch den in Fig. 32 abgebildeten Embryo in der Gegend des Hörbläschens und des Herzens. E<sup>20</sup>. Ok. II. Bestr.: 2 Stunden. Rad. III. Alter: 7 Tage.  
 Fig. 47. Querschnitt durch die Augenanlage des in Fig. 35 abgebildeten Embryo. E<sup>19</sup>. Ok. II. Bestr.: 2 Stunden. Rad. II. Alter: 7 Tage.  
 Fig. 48. Querschnitt durch den in Fig. 28 abgebildeten Embryo. E<sup>16</sup> II. Ok. I. Bestr.: 1 Stunde. Rad. II. Alter: 10 Tage.  
 Fig. 49. Querschnitt durch den in Fig. 35 abgebildeten Embryo in der Mitte des Rumpfes. E<sup>19</sup>. Ok. II. Bestr.: 2 Stunden. Rad. II. Alter: 7 Tage. Man sieht zu Seiten des Rückenmarks und der Chorda die Muskelsegmente (mt). Um die Vornierenkanälchen findet sich rechts eine Anhäufung von Blutzellen (blk).

**Tafel IX.**

- Fig. 50. Querschnitt durch den in Fig. 30 abgebildeten Embryo. E<sup>17</sup> II. Ok. I. Bestr.: 1 Stunde. Rad. III. Alter: 10 Tage. Starke Bauchwassersucht.
- Fig. 51. Teil eines Querschnittes durch die Bauchgegend des in Fig. 35 abgebildeten Embryo. Ok. II. Rest der Blastulahöhle (bl) und stark entwickelte Zotten.
- Fig. 52. Teil des in Fig. 48 abgebildeten Querschnittes bei stärkerer Vergrößerung, um den Gegensatz zwischen normalen Kernen (Epidermis, Linse) und den durch Karmin intensiv rot gefärbten Chromatin-kugeln und pyknotischen Kernen (chk), (Retina, Gehirn) zu zeigen.

Aus dem anatomisch-biologischen Institut der Universität Berlin.

## Mischlingsstudien V: Vorsamenbildung bei Mischlingen.

Von  
Heinrich Poll.

Hierzu Tafel X und 3 Textfiguren.

Von vielen Beobachtern ist bereits auf die eigenartige Erscheinung hingewiesen worden, dass die Mischlinge im Tier- und Pflanzenreiche in der weitaus grössten Mehrzahl der Fälle recht wohl ausgebildete Lebewesen sind. Zuweilen übertreffen sie sogar in ihrer Körpergestalt und Lebensleistung die Stammformen, die sie erzeugten.

Im auffallenden Gegensatz zu dieser ausgezeichneten Verfassung ihres „Soma“ sind die Einrichtungen und die Leistungen der Fortpflanzung häufig im hohen Grade minderwertig. Bei grossen Gruppen von Hybriden ist jede Vermehrung durch Keimzellen generell und absolut unmöglich, sie sind obligatorisch steril. Ich habe diese vollkommen unfruchtbaren Mischlingsformen im Jahre 1907 als *Steironothi* bezeichnet (von *στεῖρος* unfruchtbar und *νόθος* der Bastard): in den Keimorganen dieser Kreuzungsprodukte werden niemals reife Samenfädchen, niemals reife Eier erzeugt. Schwere Entwicklungsstörungen unterbrechen den normalen Ablauf der Keimzellenbildung an verschiedenen Punkten ihrer Bahn und bringen die Keimbildungszellen zur Entartung.

Die normalen Bilder der tätigen Geschlechtsdrüsen erleiden durch diese Funktionsanomalien weitgehende Veränderungen. Auf den ersten Blick und ohne weiteres ist eine solche obligatorisch unfruchtbare Mischlingskeimdrüse von dem regelrecht gebildeten und arbeitenden Organ der Norm zu unterscheiden (1907, Fig. 1—4, 1910, Fig. 1 und 7).

Es erscheint von Interesse, den Zeitpunkt der Organentwicklung näher zu bestimmen, an dem diese Störungen sich bemerkbar zu machen beginnen.



Die männliche Keimdrüse bietet technisch und sachlich einige Vorteile für die Beantwortung dieser Frage dar. Auf den Eierstock wird in anderem Zusammenhange zurückzukommen sein.

Für diese Untersuchungen kommen aus der Reihe von Vogelmischlingen, die seit dem Jahre 1903 (1906, 1907, 1908, 1910) bearbeitet wurden, nur die Kreuzung von Türkenerpel [*Cairina moschata* (L.)] und Hausente [*Anas boscas* var. dom. L.]



Fig. 1.

*Anas boscas* var. dom.  
L. ♂, Stockerpel.

♂ Mischling von *Cairina moschata* (L.) ♂ X *Anas boscas* var. dom. L. ♀,  
Türkenerpel X Hausente.

*Cairina moschata* (L.) ♂,  
Türkenerpel.

in Betracht. Diese Mischlinge sind seit einer Reihe von Jahren im Berliner Zoologischen Garten von Herrn Dr. O. Heinroth besonders für die Zwecke von Mischlingsstudien gezüchtet worden. Bei der grösseren Anzahl der verfügbaren Exemplare ging es an, einige wenige von ihnen auch ausserhalb der Fortpflanzungszeit

zu opfern, während die weitaus grösste Mehrzahl selbstverständlich für die Beobachtungen über die Bildung und Funktion der Keimzellen zur Brunstzeit bestimmt blieb.

Es wurden von ihnen untersucht:

1. Bastard Nr. 7: getötet am 9. Nov. 1905, zweijährig, Zenkersche Flüssigkeit;
2. Bastard Nr. 12: getötet am 16. Nov. 1905, Hermannsche Flüssigkeit;
3. Bastard Nr. 17: getötet am 20. Dezember 1905, dreijährig, Tellyesniczky'sche Flüssigkeit;
4. Bastard Nr. 39a: getötet am 18. Okt. 1906, Hellysche Flüssigkeit;
5. Bastard Nr. 39I: getötet am 4. Okt. 1906, Pikrineisessigsublimat;
6. Bastard Nr. 39II: getötet am 4. Okt. 1906, Pikrineisessigsublimat;
7. Bastard Nr. 39III: getötet am 4. Okt. 1906, Pikrineisessigsublimat;
8. Bastard Nr. 49<sup>1)</sup>: getötet am 6. Dez. 1906, Hellysche Flüssigkeit;
9. Bastard Nr. 47<sup>2)</sup>: getötet am 1. Nov. 1906, Pikrineisessigsublimat;
10. Bastard Nr. 49a<sup>1)</sup>: getötet am 6. Dez. 1906, Hellysche Flüssigkeit;
11. Bastard Nr. 51<sup>1)</sup>: getötet am 3. Jan. 1907, Hellysche Flüssigkeit;
12. Bastard Nr. 52<sup>3)</sup>: getötet am 3. Jan. 1907, Hellysche Flüssigkeit.

Eine zweite Gruppe von Mischlings-Material bildeten zwei Hoden von Maultierfohlen, die mir durch Herrn B. H. Ransoms freundliche Vermittlung aus Tennessee von Dr. Geo. R. White (Board veterinary medical examination) übersandt wurden.

Allen Herren, die meine Untersuchungen in so liebenswürdiger Weise gefördert haben, spreche ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aus.

<sup>1)</sup> Bastard 49 und 49a sind ♂♂ Mischlinge von *Anas boschas* var dom. L. ♂ × *Cairina domestica* (L.) ♀.

<sup>2)</sup> Bastard 47 ist unsicher: ob *Cairina* × *Anas* oder *Anas* × *Cairina*.

<sup>3)</sup> Bastard 52 ist ein — fertiler — Mischling von *Metopiana peposaca* (Vieill.) ♂ × *Netta rufina* Pall. ♀.

### 1. Der normale Winterhoden der Ente.

Genauere Angaben über den Entenhoden zur Winterszeit scheinen in der Literatur nicht vorzuliegen. Die folgende Beschreibung bezieht sich auf die Hausente und zwar für die Zeit im Oktober und Dezember; von der Türkenente kam der Dezemberhoden zur Untersuchung. Zur Kontrolle dienten Winterhoden anderer Gattungen und Arten (Kolbenente, *Netta rufina* Pall.), die der glückliche Zufall zu dieser Zeit zur Sektion brachte.

#### Anatomischer Befund.

Wie bei allen Vögeln, so tritt auch bei der Ente nach Ablauf der Brunsterscheinungen eine starke Volumenverminderung der Keimdrüse ein. Über die Massenverhältnisse stehen nur unvollkommene Zahlenangaben zur Verfügung, aus denen sich etwa die Proportion vom Brunsthoden zum Ruhezoden wie 1:20 bis 50 berechnen lässt. Es ist auf solcherlei Ziffern indessen nur wenig Wert zu legen, da bei dem hier in Betracht kommenden Hausgeflügel nach Rasse, Wartung und Witterung recht erhebliche Unterschiede vorkommen können.

Es sei in diesem Zusammenhange an die bekannten Riesenhoden der Hausenten und der Haushähne erinnert. Disselhorst (1898) hat hierüber genauere Angaben gemacht: für der Erpel findet er  $8\frac{1}{2}$  cm Länge,  $4\frac{1}{2}$  cm Breite, 4 cm in der Dicke. Diese Dimensionen geben bei den Unkundigen oft zu Erstaunen Anlass (Menzl, 1907). Beim Haussperling (*Passer domesticus* L.) haben Leuckardt (1853) und später Etzold (1891) das Verhältnis vom Ruhezoden zum Brunsthoden wie 1:192 und 1:300 angegeben (siehe auch Loisel [1900], S. 161).

#### Histiologischer Befund.

Das Parenchym des Winterhodens besteht aus dem nicht eben sehr stark gewundenen Samenröhrchen. (Abb. 1, Taf. X.) Nur dicht unterhalb der Albuginea sind die Krümmungen recht beträchtlich. Der Durchmesser der Schläuche schwankt nur wenig, er beträgt etwa 40—60  $\mu$ . Sie haben ein kleines, 3—4  $\mu$  grosses, oft unregelmässiges, doch stets scharf begrenztes Lumen, in dem oft eine oder die andere kleine Zelle oder Zellenbruchstücke gefunden werden. Die Kanälchen verzweigen sich dichotomisch; sie laufen, zumal in der Äquatorialgegend des Testikels, zumeist

seiner Längsachse parallel. Auf Querschnitten aus dieser Gegend findet sie man daher meist schön quer getroffen.

Die Röhrchen bestehen aus einer nicht sehr zarten Tunica propria von  $1,5-2\ \mu$  Breite mit schlanken spindelförmigen Kernen. Sie tragen innen den Belag der samenbereitenden Elemente.

Die Kanälchen sind bei der Hausente in ein ziemlich spärliches Zwischengewebe eingelassen; es besteht aus recht lockerfaserigem Bindegewebe, das zahlreiche, weite, zartwandige Haargefässe führt. In diesem Stützgewebe treten in reichlicher Anzahl neben den Spindelzellen grössere zellige Elemente hervor, die Zwischenzellen. Es sind dies ansehnliche,  $7-10\ \mu$  im Durchmesser grosse Elemente von recht variabler Gestalt, eckigen, polyedrisch sich gegenseitig bei der Ausfüllung des Raumes aneinander pressenden Formen. Oft erfüllen sie die Zwischenröhrchenräume ziemlich vollständig, anderwärts liegen sie mehr einzeln oder in kleinen Gruppen zu dreien und viere im Stützgewebe angeordnet. Zuweilen ragt eine oder die andere mit einem langen, schmal ausgezogenen Ende zwischen zwei eng aneinander gepresste Kanälchen hinein. Die Zellen sind recht gut gegeneinander abgegrenzt, selten gewahrt man zwei- oder noch mehrkernige Elemente. Ihr Plasmaleib ist dicht und sehr feinkörnig, fast homogen. Ihr Kern,  $3,5-4\ \mu$  gross, ist hell und licht und von einer sehr feinen Membran umgeben. Er enthält ein bis zwei unregelmässige grosse Chromatinbrocken und ein feines, sehr zartes Liningerüst, an dem feinste kleine Chromatinpartikelchen hängen.

Bei der Türkenente ist das Zwischengewebe von der eigenen Membran der Kanälchen angefangen bis zur Albuginea etwas derbfaseriger, es sind viel weniger Zwischenzellen vorhanden, die sich in die Maschen des Stützgewebes hineinschmiegen. Sie sind oft so gut versteckt, dass es fast Mühe macht, sie aufzufinden und auszumessen. In Grösse und Beschaffenheit weichen sie von denen der Hausente nicht wesentlich ab. An einigen Präparaten macht der Plasmaleib einen etwas lichterem zarteren Eindruck.

Die Albuginea ist  $2,5-3,5\ \mu$  dick. Auch sie führt sehr reichliche Blutgefässe. Von ihr gehen die Bindegewebsscheidewände in das Parenchym hinein.

Der ausführende Apparat kann für die Zwecke dieser Mitteilung ausser Betracht bleiben.

### Cytologischer Befund.

An der Innenausstattung der Samenröhrchen beteiligen sich zwei verschiedene, im Dezember besser als zu Winters Anfang voneinander zu unterscheidende Zellenformen: erstens die grossen und zweitens die kleinen Keimzellen oder die Archispermiocyten einerseits, Praespermiogonien und Praespermiocyten anderseits.

#### Die Archispermiocyten.

Die kleinen Keimzellen stellen weitaus die grösste Mehrzahl der Elemente im Inhalte der Hodenröhrchen. Auf drei von ihnen kommen allerhöchstens zwei grosse, in der Regel stellt sich das Verhältnis etwa auf 5:1, doch ist es im ganzen recht grossen Schwankungen unterworfen (Abb. 1, Taf. X).

In dem fast homogenen Plasma liegen die sehr charakteristischen Kerne im allgemeinen in einer wandständigen Schicht. Doch gliedert sich ebenso häufig noch eine unregelmässige zweite Kernlage innenwärts der Wandreihe an. Dabei liegen die Kerne der inneren Reihe oft genau den Aussenkernen mit ihrer schmalen Fläche an.

Die Plasmakörper sind an der Tunica propria fast niemals gegeneinander abzugrenzen, auch nicht bei der Anwendung der besten Präparations- und Beleuchtungsmethoden. An anderen Stellen nimmt man aber wohl erkennbare Grenzlinien wahr, und das ist zumal in der Nähe der Lichtung des Kanälchens der Fall. Hier ist in der Aufsicht auf die Oberseite der Elemente ein feines, regelmässiges, vieleckiges Maschenwerk wahrzunehmen, das sicherlich die Grenzen der Oberenden der Zellen darstellt. Basal im Epithel liegen die Kerne sehr eng gedrängt, so dass hier in der Tat eine syncytiale Anordnung im Schnittbilde herauskommt. Nur in wenigen Fällen, sofern nämlich eine der Archispermiocyten von zwei benachbarten grossen Keimzellen in dem zwischen ihnen verbleibenden Raum zusammengequetscht wird, kann der dann oft sehr dichte dunkle Zelleib auf das deutlichste erkannt werden.

Bei der Türkenente enthalten die kleinen Keimzellen in ihrem der Lichtung benachbarten Teile Haufen von Sekretionsprodukten, die sich mit Flemmings Flüssigkeit dunkelbraun, oft ganz schwarz färben. Diese Massen, die jede Zelle enthält, erlauben an der Lichtung besonders scharf das Territorium jedes Einzelelementes abzugrenzen. Beim Hauserpel sind diese Sekretstoffe nicht in der gleichen deutlichen Weise zu sehen. Indessen

spielen hier wohl Funktionszustand, Alter und artliche Eigentümlichkeiten eine besondere Rolle.

Die Kerne der Archispermiocyten liegen am basalen Zellenende recht dicht nebeneinander und schmiegen sich in ihrer Form plastisch den gerade zur Verfügung stehenden Raumverhältnissen an, wie sie die Nachbarelemente gegenseitig bedingen. Fast alle stehen sie auf einer ihrer Schmalflächen und ragen mit ihrem grösseren Durchmesser senkrecht in das Innere des Röhrchens hinein. Sehr oft findet man pyramidenförmige Gestalten, deren Spitze lumenwärts weist. Die Kerne sind etwa  $2,5-3,5 \mu$  breit und bis  $5 \mu$  lang. Im allgemeinen von eckiger Form, seltener rundlich, führen sie ein bis zwei auffallende, grobe Brocken von Chromatin, eine Anzahl kleiner, staubförmig feiner Partikelchen, und sind von einer stark färbbaren Kernmembran umschlossen. Der Kern macht einen dunklen, aber nicht körnigen Eindruck, so als ob sich auch der Kernsaft mit den Kernfarbstoffen leicht anfärbte.

#### Die Praespermiogonien.

Die grossen Keimzellen sind im Tubulus bei weitem in der Minderzahl. Ihrer ganzen Ausgestaltung nach und in ihrem topographischen Verhalten zu den Archispermiocyten spielen sie in dem Röhrchen die wesentliche Hauptrolle. Sie werden oft von recht distinkten, scharfen Wandlinien abgegrenzt, die allerdings nicht immer in der gleichen Weise deutlich darzustellen sind. Ihre Kerne sind etwa  $5-8 \mu$  gross, sie sind häufig kugelförmig, sehr oft ist ihre Form auch unregelmässig. Bretzelförmige Einschnürungen, Einfaltungen der Kernmembran bilden aus ihnen recht sonderbare Gestalten. Diese Formen treten zumal auf dem Flachschnitte durch die äusserste Schicht des Röhrcheninhalts recht deutlich zutage, sind aber auf Querschnitten ebenfalls gut zu sehen (Abb. 2, Taf. X). Die Kerne erscheinen hell und bläschenförmig, der Kernsaft ist stets ganz und gar ungefärbt. Ein sehr zartes Linienwerk durchzieht den Innenraum mit spärlichen Fäserchen. Ihm ruhen einige wenige kleinere und grössere Chromatinbröckelchen auf, von denen das eine oder das andere auch kugelförmig sein kann. Sehr häufig enthält ein Protoplasmabezirk zwei Kerne.

Die Praespermiogonien liegen zwischen den kleinen Elementen und pressen diese oft sichtlich zusammen. Sie betten sich dabei



mit ihrem hellen Protoplasmaleibe in die Massen der kleinen ein. Sie ruhen zum Teil mit einem beträchtlichen Stücke ihrer Oberfläche der Tunica propria auf. In der weitaus grössten Mehrzahl der Fälle aber sind sie aus der Wandreihe des Röhrchenbelages heraus weiter in das Innere des Schlauches hinein abgewichen und ragen bis in und über die Höhe einer etwa im Kanälchen vorhandenen zweiten inneren Reihe kleiner Keimzellen hinüber. Nicht selten liegt auch einmal ein solches Element ganz zentral im Röhrchen.

Ihr Protoplasmaleib misst etwa 10—12—15  $\mu$ . Nur in wenigen Fällen ist indessen seine Grösse ganz genau zu bestimmen und überdies scheint sie auch recht beträchtlichen Schwankungen unterworfen zu sein. Der Zellenkörper ist im ganzen etwas lichter und vielleicht etwas zartkörniger als das übrige Protoplasma. Fast immer sieht man in ihm ein kleines kugelrundes Körnchen liegen, das von einem undeutlichen hellen, kugeligen Hofe umgeben ist.

#### Die Praespermiocten.

Sehr vereinzelt, aber doch stets mit Sicherheit nachweisbar sind im Oktober, reichlicher und deutlicher im Dezember, sehr abweichende grosse Keimzellen in der Innenlage der Epithelauskleidung nachzuweisen. Beim Vergleich mit den Zellenformen der reifen Keimdrüse kennzeichnen sie sich als spermioctenähnliche Elemente. Dieser Ähnlichkeit halber mögen sie als Praespermiocten bezeichnet werden. Zwei verschiedene Bilder können in ganz besonders charakteristischer Weise zur Erläuterung ihres Wesens dienen.

Die eine Form ist dadurch ausgezeichnet, dass sich durch den ganz hellen klaren Kerninnenraum starke Fäden hindurchziehen; sie laufen in leichten Windungen dicht der Kernmembran innen angeschmiegt entlang. Die optischen Querschnitte der Fäden erscheinen gleichmässig als rundliche oder quadratische Felderchen. Oft schwimmt inmitten Kernes noch ein grober, unregelmässiger Chromatinbrocken herum. (Abb. 4, Taf. X).

Am meisten charakteristisch ist jedoch ein zweites Bild, in dem das feinkörnige fädige Chromatin ganz auf eine Seite des Kernes sich zusammengezogen und zusammengeballt hat. Nur spärliche Fäden und Schleifen sind auf der hellen chromatinarmer Seite wahrzunehmen: ein Bild, das durchaus an die Synapsis des

reifen Hodens erinnert (Abb. 3, Taf. X). Im Oktober sind die Zellen und Kerne nicht auffallend grösser als die Nachbarelemente. Im Dezember übertreffen manche von ihnen die Abmessungen der meisten Inhaltzellen. Solcherlei Elemente finden sich sowohl aussen im Röhrchen unmittelbar an der Kanälchenwand, als auch innen dem Lumen benachbart. Nicht selten liegen sie hier in kleinen Nestern zu zweien oder dreien zusammen.

#### Die Mitosen.

Nicht sehr häufig, aber doch regelmässig findet man in einzelnen Röhrchen sowohl im Oktober als Dezember schöne wohlgebildete Mitosen. Sie messen etwa  $5\ \mu$  Centrosomendistanz und  $7\ \mu$  Äquatorialplattenbreite. Doch schwanken diese Zahlen etwas, wenn auch nur in engen Grenzen. Die Spindel ist bikonisch und sehr zartfädig, die Chromosomen sind nicht deutlich zu sondern, auch wenn man sie von der Polseite her betrachtet.

Zellen mit solchen Kernteilungsfiguren liegen auch nicht selten in der Lichtung des Kanälchens oder dieser wenigstens unmittelbar benachbart. Zuweilen gewahrt man hier Bilder von Zellen mit stark verdichtetem Plasma und einem dunklen, stabförmigen Chromatinrest im Inneren. Sie erwecken den Anschein, als ob es in Mitose begriffene Zellen seien, die auf dem Stadium des Monaster degenerieren. Telophasen beobachtet man im Oktoberhoden sehr selten, im Dezember dagegen häufiger.

Neben diesen Degenerationsbildern kommen auch noch andere vor, die sich zwanglos durch Verklumpung von Chromatinknäueln erklären lassen. Solcherlei Entartungsformen liegen im allgemeinen häufiger gegen die Lichtung des Schlauches hin, sehr oft inmitten des Lumens, oft aber auch in der Peripherie zwischen ganz normalen Elementen. Im ganzen sind sie nicht häufig, relativ am zahlreichsten stellen sie sich noch als rundliche, intensiv färbare Chromatinkugeln dar, zuweilen von etwas unregelmässiger Kontur, die manchmal auch noch von einem derben, dichten Protoplasmamantel umhüllt sind.

Diese Schilderung der Vorsamenbildung stimmt in grossen Zügen mit der von Loisel (1900, 1901) für den Haussperling veröffentlichten Darstellung wohl überein. Einige Bemerkungen erfordert die Bezeichnungsweise der Samenelemente in diesem noch unreifen Entwicklungsstadium. Eine Zusammenstellung aller der von den verschiedenen Autoren verwandten Benennungen der Zellen hat Loisel (1900, S. 168) gegeben. Der französische

Forscher selbst bezeichnet die grossen Keimelemente mit dem Ausdruck „Spermatogonien“; das erscheint aus dem Grunde anfechtbar, weil sie sowohl in ihrer Gestalt wie nach ihrer Leistung keine Spermiogonien sind. Sie sehen weder — das gibt auch Loisel an — so aus wie die Spermiogonien der eigentlichen Samenbildung, noch geben sie Samenfädchen den Ursprung. Und doch teilen sie mit diesen Elementen in Form und Funktion ganz zweifellos eine Art Familienähnlichkeit. Das hat darin seinen Ausdruck gefunden, dass Loisel sie zuerst 1900 als Spermatogonien zweiter Ordnung, Regaud (1900, 1910) als „spermatogonies oviformes“ bezeichnet hat. Sie sind ihrer Bedeutung nach Spermiogonien der Praespermiogenese und dürften daher am passendsten mit dem Namen der Praespermiogonien bezeichnet werden.

Es kommen nun allerdings schon im ganz jungembryonalen Hodenröhrchen derartige „ovules mâles“ vor, die morphologisch und physiologisch wohl auch in die gleiche Zellenkategorie gehören. Das sind die Ureier, die Waldeyer (1870) zuerst für die Vogelembryonen genauer beschrieben hat. Falls man für diese Elemente eine stammbaummässige und präzise Benennung wünscht, so dürfte dafür der Name Archispermiogonien in Betracht kommen. Zu erörtern bliebe dann die Frage, wie sich abstammungsmässig die Archispermiogonien zu den Praespermiogonien verhalten.

Die kleinen Keimzellen sind mit dem Ausdruck Archispermiocyten bezeichnet worden, weil sie fortwährend als Quelle der Differenzierung neuer Elemente funktionieren. Es liegt vorläufig kein ersichtlicher Grund vor, sie von den Samenbildungszellen der Embryonalzeit, von den Archispermiocyten der definitiven Samenbildung zu unterscheiden.

## 2. Der Winterhoden der Entenmischlinge.

Eine ausführliche Beschreibung des Winterhodens bei den Mischlingen von Türkenente und Stockente würde nichts anderes bedeuten, als eine nahezu wörtliche Wiederholung der Darstellung des normalen Winterhodens. Es seien darum hier lediglich die Punkte der Abweichung zwischen den beiden Organbildern hervorgehoben.

### Anatomischer Befund.

Was zunächst die Massenverhältnisse anlangt, so ist die Differenz zwischen der inaktiven und der aktiven Keimdrüse beim Mischling noch erheblich beträchtlicher als in der Norm. Wie schon früher des öfteren erwähnt (1906, 1907, 1908, 1909, 1910), erreicht der sterile Hoden von Cairina-Anas-Hybriden ganz ungeheuerliche Dimensionen. Textabbildung 2 macht diese Unterschiede anschaulich. In diesem konkreten Falle berechnet sich das Volumenverhältnis vom Ruheshoden zum Brunsthoden wie 1:200

bis 300. Wenngleich nicht immer solche enormen Massenzunahmen zu konstatieren sind, so ist doch das Verhältnis vom Wachstum des Reinzuchthodens zum Wachstum des Mischlingshodens beträchtlich zugunsten des Hybriden verschoben. Die Gründe hierfür sind schon früher (1907) dar-

getan worden.

Wucherung und mangelhafte Abscheidung der Samenbildungselemente in einem das normale weit überschreitenden Maße sind die Hauptfaktoren für diese über grosse Volumenzunahme



Abb. 2.

a Brunsthoden  
b Winterhoden  
des Mischlings von *Cairina moschata* (L.) ♂ × *Anas boschas* var. dom. L. ♀, Türkenerpel × Hausente (a Bastard 38, b Bastard 16). (Teilstriche der Skala = 1 mm.)

#### Histiologischer Befund.

Der Durchmesser der Samenschläuche schwankt zwischen 30 und 50  $\mu$ , beträgt im Mittel etwas mehr als 40  $\mu$ . Die Dimensionen des Röhrchens sind nahezu gleichförmig und recht regelmässig (Abb. 5, Taf. X).

Ihre Tunica propria ist vielleicht etwas derber, aber nicht breiter als bei der Stockente, erinnert ein wenig, aber nicht zahlenmässig fassbar, in ihrer Derbheit an den Winterhoden des Türkenerpels. Auch das gesamte Zwischengewebe ist faserreicher und zwischenzellenärmer als beim Stockerpel, neigt in seinem Bautypus mehr zu *Cairina* wie zu *Anas* hin. Die Albuginea ist stark und etwa 40  $\mu$  dick.

Bei diesen Vergleichen ist wohl zu beachten, dass zwischen den Hoden jüngerer und älterer Erpel im Stützgewebereichtum ebenfalls gewisse Unterschiede bestehen, ganz abgesehen von Rasse-eigentümlichkeiten, die vermutlich auch eine Rolle spielen dürften. Es hängt das sicherlich damit zusammen, dass ein einmal durch die Erscheinungen der Brunst stark vergrößerter Hoden auch in seinem Zwischengewebsapparat in einem bestimmten Verhältnis

zum Samenparenchym gewuchert ist und daher bei der Rückkehr in den ruhenden Zustand relativ mehr Stützgewebe enthält als ein Ruheshoden, der noch niemals die Leistungen der Samenbildung vollkommen erfüllt hat: das feste Stützgewebe geht bei der Involution nicht in dem gleichen Maße zurück wie das Samenbildungsgewebe selbst. Ein zweijähriger Bastard zeigt dementsprechend ebenfalls eine verhältnismässig reichere Bindegewebsausrüstung als ein Mischling, welcher sich zum erstenmal auf die Brunstveränderungen vorbereitet.

Zwischen den Röhren führt der Bastardshoden im Stützgerüst Anhäufungen von Lymphgewebe, die sich von einem Zentrum oft strahlen- oder strassenförmig eine Strecke weit zwischen den Samenschläuchen hin ausbreiten. Im ganzen sind solche Follikelbildungen recht selten.

#### Cytologischer Befund.

Die Hodenkanälchen mit ihrem deutlichen, scharf abgegrenzten Lumen sind mit den vom normalen Bilde her bekannten Zellenarten ausgekleidet (Abb. 6, Taf. X). Das Epithel ist auch hier unregelmässig zweischichtig, und seine Elemente sind an der Basis in der Nähe der Röhrenmembran unscharf, oft gar nicht, gegen die Lichtung hin recht gut und scharf begrenzt. Sie haben im allgemeinen eine zylindrische Form und speichern in ihrem der Lichtung zugewandten Ende feinere, später im Winter gröbere rundliche Körnchen auf, wie sie bei *Cairina*, nicht aber bei *Anas*, im Ruheshoden vorkommen. In diesem sekretorischen Funktionsbilde wird deutlich die Erinnerung an den Türkenerpel, an die väterliche Stammform wach. Bei den wenigen Mischlingen von *Anas*  $\times$  *Cairina* waren — allerdings im Januar — die Sekrettröpfchen viel feiner und unauffälliger, näherten sich mehr dem Typus der Stockente.

Das Verhältnis der Archispermiocyten zu den grossen Zellen ist nicht wesentlich verschoben. Die grossen sind etwa in der Zahl von 1:2, im höchsten Falle von 1:5 kleine Zellen im Röhrenquerschnitte vertreten. Die Praespermiogonien mit ihrem fädigen, blassen Gerüstwerk, mit ihren nicht so stark hervortretenden feineren und daher nicht so deutlichen Brocken sind ebenso wie bei der Türkenente vollkommen frei von sekretorischen



Einschlüssen. Sie zeigen, wie im normalen Hoden, sehr zahlreiche „Durchschnürungsbilder“ (Abb. 7, Taf. X).

Praespermiocten (siehe Abb. 6, 8), Mitosen (Abb. 9) und die spärlichen Degenerationsbilder, auch die der karyokinetischen Figuren sind in genau der gleichen Weise, wie bei den normalen Hoden, im Mischlingshoden vorhanden. Im Dezember sind mehr Metaphasen, im Oktober auch viele Telophasen zu sehen. Die Kernteilungsfiguren liegen zu Anfang des Winters in der grösseren Mehrzahl der Fälle an der Wand des Schlauches (siehe Abb. 9), im Dezember mehr der Lichtung zugewandt. Meist finden sich Praespermiocten und ebenso die Mitosen nesterweise zusammengelegen, nur selten sieht man sie einzeln im Schnitt. Die Grösse der Kernteilungsfiguren wechselt in mässigen Grenzen. Immerhin kann man etwas grössere mit reichlicherem Material und etwas kleinere zartere mit weniger färbbarem Inhalte unterscheiden. Ein einzigesmal wurde eine etwas abnorme Mitose bemerkt, die vielleicht — ganz sicher konnte das nicht festgestellt werden — eine Doppelspindel darstellt. Besser als alle Beschreibungen zeigen die Vergleiche der Figuren auf Taf. X die weitgehende Übereinstimmung zwischen dem Bilde des Reinzucht- und des Mischlingshodens.

### 3. Der unreife Hoden des Pferdes.

Den unreifen jugendlichen Pferdehoden beschreiben und zeichnen Bouin und Ancel (1905) etwa folgendermassen (Textabbildung 3, a und b). Beim Fohlen im Alter von  $10\frac{1}{2}$ —11 Monaten erscheinen die Hodenröhrchen sehr eng aneinandergedrückt. Nur spärliches Bindegewebe mit zahlreichen xanthochromen interstitiellen Zellen darin trennt sie voneinander. Die Lichtung des Schlauches ist ansehnlich gross und seine Innenfläche mit grossen und kleinen Keimzellen ausgekleidet. Die Kanälchen sind von einer Flüssigkeit erfüllt, die unter dem Einfluss der Fixationsmittel zu einem unregelmässigen Netzwerk erstarrt. Das Samenenepithel ist von der Peripherie zum Zentrum hin nicht in ganz gleichmässigem Ausbildungsstande. Aussen unter der Albuginea liegen enge, in reichlichem Zwischengewebe eingebettete Kanälchen, die in der embryonalen Verfassung verharren. Nach innen werden sie weiter und winden sich stärker; ganz zentral sind sie in voller Praespermio-genese begriffen: das Sertolisyncytium ist bereits



differenziert und mit Spermiogonien untermischt, die sich zur Umwandlung in Spermiozyten anschicken. Oberer und unterer Pol des Hodens bewahren von allen Punkten des Umfanges am längsten ihre embryonale Struktur.

Die Zwischenzellen mit den xanthochromen Körnchen im Protoplasma, die als interstitielle Drüse die erste, fötale Gene-

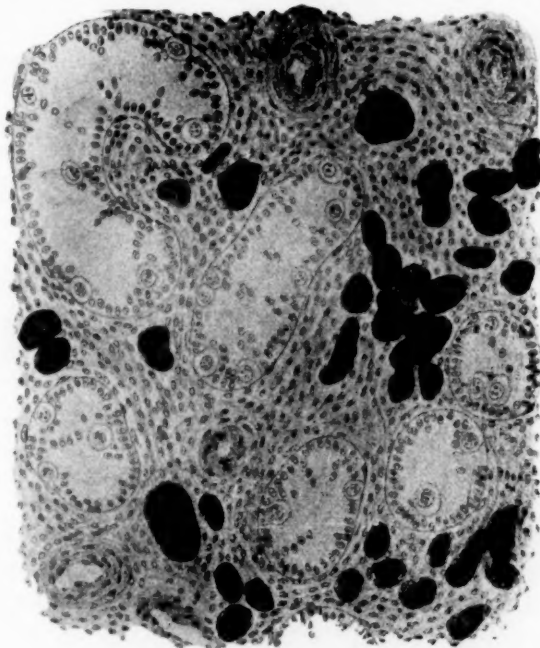


Fig. 3 a.

Schnitt durch den Pferdehoden im Alter von 11 Monaten. Nach Bouin und Ancel (1905) = Fig. 10, Taf. XIV.

ration der Zwischenelemente abgelöst haben, beginnen ihrerseits mit der Reifung des Hodenröhrchens zu verschwinden. Periphere, dort wo noch embryonale Zustände herrschen, sind sie ziemlich reichlich in den Bindegewebsräumen vertreten. Je weiter man nach innen zentralwärts in das Organ hinein vorrückt, desto spärlicher werden sie, um endlich rapide zu verschwinden, wenn die Kanälchen in die Vorsamenbildung eintreten. Die gelbkörnigen Elemente gehen unter den Erscheinungen der hyalinen und körnigen Degeneration zugrunde. Die charakteristischen gelben

Granulaeinschlüsse verschwinden, die Kerne klumpen zu unregelmässigen Chromatinblöcken zusammen. Neben dieser schwindenden Generation von Interstitialzellen tritt im Jährlingshoden eine neue derartige Bildung, die dritte oder die definitive Zwischen-drüse auf. Zunächst erscheinen zwischen den Läppchen mächtige Lymphknoten und zwar geschieht dies zu der Zeit, in der sich der junge Hoden zu den ersten histiologischen Umänderungen

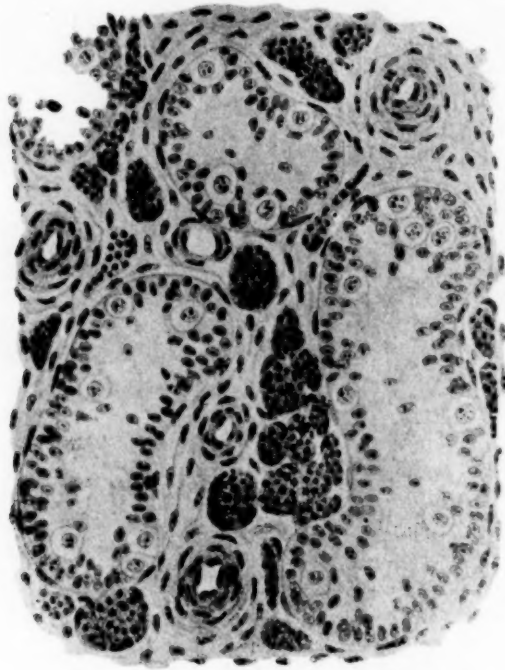


Fig. 3b.

Schnitt durch den Pferdehoden im Alter von 11 Monaten. Nach Bouin und Ancel (1905) = Fig. 7, Taf. XIII.

anschiebt. Die kleinen Lymphzellen verbreiten sich in die benachbarten Bindegewebsspalten hinein, ziehen sich oft weithin von ihrem ursprünglichen Erscheinungsort durch das Gewebe hin. Aus diesem Lymphhaufen der intertubulären Räume einerseits und aus den Bindegewebszellen des Stützgerüsts anderseits sollen nun, ähnlich wie es bei der Entstehung der ersten Zwischengewebs-generation im fötalen Hoden der Fall war, durch Umwandlung die

endgültigen Interstitialelemente hervorgehen, die beim Pferd eine so gewaltige Entwicklung erreichen. Die Umwandlung beginnt mit dem Momente, wo die Vorsamenbildung einsetzt.

Beim Fohlen von 13—15 Monaten liegen in den peripherischen Hodenschichten auch noch embryonale Bezirke mit engen Röhrchen und weiten Bindegewebsräumen. Zentralwärts schreitet aber durch alle Übergangsstufen hindurch die Samenbildung bereits bis zur reifen Spermiogenese fort bis zur Bildung von Spermiden und Spermien. Dem Stadium entsprechend ist auch in diesen verschiedenen Gegenden die Zwischendrüse ausgereift.

An jugendlichen Hoden von Kalb und Kaninchen sind, soweit es die abweichende Eigenart dieses Materials erlaubte, die Stadien der Vorsamenbildung vergleichsweise studiert worden. Jährlingshoden von normalen Pferden und Eseln standen leider nicht zu Gebote.<sup>1)</sup>

#### 4. Der Jährlingshoden des Maultiers.

Es kann nicht genauer angegeben werden, aus welcher Gegend des Hodens die zahlreichen Stückchen von Maultierkeimdrüsen 12 und 13 Monate alter Fohlen stammen, die der Untersuchung zugrunde liegen. Jedenfalls wurden für die gesamte Orientierung auch ganze Querschnitte durch den Testikel, allerdings nicht ganz aus der Äquatorialgegend, untersucht.

##### Histologischer Befund.

Das Parenchym besteht aus den Hodenschläuchen, die in einigen Läppchen von zentraler Lage gross sind, sehr enge gedrängt liegen und in dem ganzen Charakter der Zellenauskleidung etwas licht erscheinen (Abb. 10, Taf. X, oben). In benachbarten Lobulis, die von jenen durch breite straffe Bindegewebscheidewände stellenweise recht deutlich getrennt werden (Abb. 10, Taf. X, unten), und unmittelbar unter der äusseren Hodenhaut liegen engere Röhrchen von dunklerer Tönung, von geringerem Durchmesser und gesondert durch viel breitere Bindegewebebrücken. Im ganzen erscheinen die engen Röhrchen etwas weniger stark gewunden als die weiteren. Die Zahlen für die Durchmesser betragen etwa 50—80  $\mu$ . Ein vollkommen aus gebildetes weites Lumen ist

<sup>1)</sup> Anm. bei der Korrektur. Durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Dr. Eberlein erhielt ich inzwischen reichliches und treffliches Material von Jährlingshoden, an denen ich die oben wiedergegebene Beschreibung der französischen Forscher, soweit sie für diese Mitteilung in Betracht kommt, völlig bestätigen konnte.

noch nicht vorhanden. Ein Bild, wie sich die beiden Kanälchenarten bei schwacher und bei starker Vergrösserung vergleichsweise darstellen, liefern die Abb. 10, 13, 14.

Die Eigenmembran der Kanälchen ist zart, aber sehr deutlich. Sie führt eine oder zwei unregelmässige Lagen zarter platter, chromatinarmer Spindelkerne. Das Zwischengewebe ist in den einzelnen Läppchen, unter der Albuginea und dem Zentrum auf einem etwas verschiedenen Entwicklungszustande begriffen. Besonders unter der Hodenhaut, aber auch in manchen Läppchen noch sehr viel weiter nach innen im Organ liegen in den breiten Stützgewebsräumen zwischen den Schläuchen grosse Komplexe gelbkörniger Zellen, klar erkennbar an ihrer von Bouin und Ancel (1905) so charakteristisch geschilderten Osmium-Lichtgrünfärbung. Sie sind zum weitaus grössten Teil in Degeneration begriffen (siehe Abb. 15). Andere Partien enthalten von dieser interstitiellen Drüse zweiter Generation immer nur noch Spuren: hin und wieder eine vom Osmiumtetroxyd geschwärzte Kugel (Abb. 11) oder einen dicken Chromatinklumpen, der in den Lücken des Bindegewebsgerüsts herumschwimmt.

Von Lymphfollikeln sind Andeutungen in der Form kleinerer kleinzelliger Haufen wahrzunehmen. Eine Umwandlung in die dritte, endgültige Zwischendrüsengeneration in der von den französischen Autoren geschilderten Weise ist nicht festzustellen.

#### Cytologischer Befund.

In der Zellenauskleidung der Röhrchen sind mit Leichtigkeit die grossen und die kleinen Elemente zu unterscheiden (Abb. 11—16). Sie liegen in ein bis zwei, in diesem Falle nicht ganz regelmässigen Schichten gereiht; in grossen Kanälchen gesellt sich ihnen wohl noch eine lückenhafte dritte Zellenreihe hinzu.

Die kleinen Elemente sind in der Mehrzahl vorhanden, in den engen Schläuchen kommen auf etwa fünf, in den grösseren, blasserem, dicht aneinanderliegenden auf etwa sieben je eine grosse Zelle. Die Archispermiocyten liegen im allgemeinen der Wand an, doch finden sich auch etliche, nicht wenige in den inneren Lagen. Auch die grossen Elemente schmiegen sich zu einem Teil der Wand mit breiten Flächen ihres Umfanges an. Im ganzen aber ordnen sie sich doch weiter zentralwärts im Kanälchen. In den kleinen Röhrchen sind die Archispermiocyten

und die Praespermio gonien leicht und sehr deutlich voneinander zu unterscheiden, in den grossen macht zuweilen die genaue Erkennung nicht unbeträchtliche Schwierigkeiten (siehe Abb. 13 und 14).

#### Die Archispermio cyten.

Die Kerne der kleinen Zellen messen etwa 5—7  $\mu$ . Sie werden sehr häufig von benachbarten grossen Elementen zusammengequetscht und gewinnen dann pyramidenförmige Gestalten. In solchen Fällen ist ihr Plasmaterritorium dichter als sonst und gut sichtbar abgegrenzt. Sie erinnern in dieser Form auf das lebhafteste an Sertoli-Elemente, sind ihnen aber durchaus nicht gleichzusetzen. Bei den kleinen Zellen mit kugeligen oder nicht regelmässig rundlichen Kernen ist die Umgrenzung eines Zellenleibes nicht recht deutlich und es kommen hier auch sicherlich vollkommen syncytiale Stellen vor. Der ziemlich dichtfeinkörnige Plasmakörper zieht sich in Fäden und breiten Brücken, die netzförmig miteinander zusammenhängen, oft quer durch die Lichtung des Röhrchens hindurch; das Lumen erscheint geradezu an vielen Stellen eben nur als ein grobes Vacuolenwerk im Tubulusinneren. Inwieweit diese Netzstruktur mit der gerinnenden Flüssigkeit der Röhrchenlichtung identisch ist, wie die französischen Autoren dies beschrieben haben, bleibe dahingestellt.

In den Kernen finden sich ein oder zwei gröbere Chromatinbröckchen, eine Anzahl feinerer Körnchen liegt dem zarten Kerngerüste auf, die Kernmembran ist recht derb und deutlich.

#### Die Praespermio gonien.

Die grossen Keimelemente, die Prospermio gonien, die auch hier wieder die herrschende Rolle im Schlauche spielen, sind hell und licht und fallen sofort als wohlabgegrenzte, im allgemeinen kuglig-rundliche Körperchen in die Augen. Ihr Protoplasmaleib ist recht feinkörnig, an manchen Stellen ganz gleichmässig dicht. Die Kerne sind im allgemeinen von kugliger Form, von bläschenförmiger Beschaffenheit und messen etwa 7—10  $\mu$ . Sie enthalten reichlichen Kernsaft und auf einem zarten Lininmaschenwerk einige gröbere und feinere Chromatin-Bröckelchen. Der Innenraum des Röhrchens enthält zuweilen entartete oder in Degeneration begriffene Elemente und pyknotische Kerne sowie Detritus von allerlei Art. In den grossen Zellen nimmt man nicht selten die

Vorstadien der Mitose wahr, Knäuelbildungen und selten die Metaphase oder Telophase eines karyokinetischen Prozesses. Diese Kernteilungsfiguren erinnern an die Spermiogonienmitosen der reifen Keimdrüse (vgl. Abb. 17 und Textabb. 4, 1910), sind aber mit ihnen nach Aussehen und Grösse nicht ganz identisch.

Echte spermiocyten-ähnliche Gebilde sind auch in den weiten Röhrchen noch nicht zu konstatieren. Hingegen kann als am weitesten vorgeschrittenes Stadium in zentral gelegenen Partien die Ausbildung von Sertoli-Elementen und vielleicht von definitiven Spermiogonien (Abb. 16) beschrieben werden. Die Sertolizellen sind unverkennbar durch die fädige Beschaffenheit ihres Zellkörpers, die immerhin wahrnehmbare Begrenzung der Plasmakörper, der sehr eigenartige Bau des Kernapparates aus stark färbbaren chromatischen Kugeln und schwach färbbaren Nucleolen charakterisiert. Man kann dagegen an dem Spermiogoniencharakter der grossen zwischen ihnen liegenden Samenbildungselemente noch Zweifel hegen, weil sie dem Bilde der entsprechenden Elemente aus dem definitiven reifen Samenbildungsprozess nicht alle und nicht vollkommen entsprechen.

### 5. Vergleich des normalen und des Mischlingshodens.

Es muss hervorgehoben werden, dass die Untersuchung der in Betracht kommenden Keimdrüsen noch eine recht lückenhafte ist. Es fehlen zunächst hinreichende Kenntnisse der Vorbereitungsprozesse zur Samenbildung im normalen Hoden von Stock- und Türkenerpel in ihrem Zusammenhange und in ihren Beziehungen der Spermiogenese selbst. Es fehlt aus Mangel an Material die Feststellung der Schwankungsbreite nach Alter und Rasse, Haltung und Witterung, die bei domestizierten Rassen von sehr weitgehendem Einflusse auf die Ablauferscheinungen, zumal auch auf die zeitlichen Verhältnisse, auf Eintreten und Abklingen der Brunst zu sein pflegen. Ist doch bei unserer Hausente schon sehr stark, bei der Türkenente allerdings weniger, die Gelege-Periode verwischt, die Brunst zumal beim Männchen beträchtlich gegenüber den Wildformen verlängert. Alle diese nicht unwichtigen Vorfragen können nur an einem reichhaltigen, eigens unter diesem Gesichtspunkte gesammelten Material erledigt werden. Zu einer Parallelstudie an Mischlingen würde vollends eine vorläufig nur recht schwierig und mit grossen Kosten zu beschaffende Objektreihe gehören,



deren Erlangung nicht in naher Aussicht steht. Ebenso fehlt — und das ist wohl der bedauerlichste Punkt — für den Maultierhoden ausreichendes Vergleichsmaterial vom Pferde und vor allen Dingen vom Esel, welch letzteres anscheinend trotz aller darauf verwandten Mühe überhaupt nur durch Zufall zu beschaffen ist.

Aus diesen Gründen wurde darauf verzichtet, die Untersuchungen auf die feinsten Einzelheiten, auf Mitochondrien und Strukturen der Kerne, auf die Zentralkörperchen und ihre Hüllen auszudehnen, für die an den vorliegenden zahlenmässig ungenügenden Objekten doch an Ergebnissen nur Unsicheres hätte gewonnen werden können. Vor allem unterblieb auch der Versuch, eine genaue Genealogie der einzelnen Elemente zu konstruieren, dem selbst am reichen Material leicht Hypothetisches anhaftet. Die Ausfüllung dieser Lücken bleibt späteren Beobachtungen überlassen, für die glückliche Zufälle mit der Zeit wohl geeignetes Material zugänglich machen werden.

Mit Rücksicht auf diese Unvollständigkeiten bedürfen die Schlüsse beim Vergleich der Norm und der Mischlinge beim Vogel und Säugetier einiger Vorsicht.

Vollkommen ausreichend ist indes das in Bild und Beschreibung vorgelegte Material für die Entscheidung der wesentlichen Frage, für die Beurteilung der Bauprinzipien der Mischlingskeimdrüse und des normalen Hodens in unreifem Zustande, zum Beginne und zur Zeit der Vorsamenbildung.

Was zunächst die normalen und hybriden Entenhoden anlangt, so beschränken sich die Differenzen auf folgende Punkte. Einmal kam beim Mischling eine unregelmässige Mitose zur Beobachtung, für die ein Analoges aus der Norm sich noch nicht hat finden lassen. Bei den auch im Reinzuchtentenhoden im Laufe der endgültigen Spermiogenese reichlich vorkommenden Unregelmässigkeiten, den Doppelspindeln (vgl. 1908, Taf. VII, Abb. 1), den überhaupt in keinem noch so normalen Hoden fehlenden „Teratocyten“, darf dieser eine Befund wohl ohne grosse Bedenken unberücksichtigt bleiben. Der chromatische Anteil der Äquatorialplatten scheint beim Mischling oft ein wenig unregelmässiger als im normalen Testikel.

Von *Cairina* kann über diesen Punkt nichts ausgesagt werden; im ganzen neigt der Mischlingshoden in seiner gesamten Konfiguration etwas mehr zum *Cairinatypus*. So liegt die Vermutung

nicht ferne, dass an dem etwas reichlicheren Chromatin-Gehalte mancher Kernteilungsplatten das Türkenentenblut die Schuld trage.

Im Stützgerüste kommen, das ist ein zweiter Differenzpunkt, einige Lymphgewebehaufen, zumal unter der Hodenhaut, vor. Im normalen Winterhoden ist es bisher nicht geglückt, die gleichen Einrichtungen aufzufinden. Bei ihrer Spärlichkeit sind aber hier zufällige Ursachen im Material nicht ausgeschlossen. Bei dem im Säugetierhoden sehr bekannten Vorkommen solcher kleinzelligen Herde dürfte auf ihr Vorhandensein oder Fehlen in jungen Vogelhoden nicht allzuviel Wert zu legen sein.

Was die anderen Abweichungen betrifft, so handelt es sich nur um solche baulicher Art, wie sie zwischen verschiedenen guten Spezies die Regel sind. Grössen und Formen, Derbheit oder Zartheit von Baubestandteilen: alle diese Einzelheiten können auf Beachtung als wesentliche Merkmale keinen Anspruch machen. Man kann nun die erwähnten Unterschiede sehr in den Vordergrund stellen und betonen oder sie sehr zurückdrängen, wenn es sich um die vergleichsweise Beurteilung der Verhältnisse von Reinzucht und Mischling handelt. Objektiv betrachtet will es scheinen, als ob es bei den bekannten Schwankungsverhältnissen im Bau der männlichen Keimdrüse nicht so viel zu bedeuten hätte, wenn derartige recht geringfügige Unterschiede vorkommen.

Der Maultierhoden steht in einem Alter von 12—13 Monaten gerade auf dem Wendepunkte vom embryonalen zum praespermio-genetischen Zustande, wie man aus dem Vergleiche mit der von Bouin und Ancel geschilderten Norm gut ersehen kann. Hierfür sprechen besonders die Degenerationsbilder und die Verteilung der Elemente, und ebenso die Anordnung und der Aufbau der Hodenröhrchen. Im ganzen bleibt der Maultierjährling in dem Entwicklungsgrade seiner Keimdrüse gegenüber dem Hoden des Pferdefohlens ein wenig zurück: das kann auf der Eigenart des Eselhodens beruhen: sind dessen Entwicklungsverhältnisse doch vollkommen unbekannt. Beim Maultierhoden von 18 Monaten — das kann mit Sicherheit gesagt werden — ist die endgültige Samenbildung, eine dimitotische Steironothie (1910, p. 45), bereits voll im Gange.

Auch noch in manchen anderen Punkten wird der Vergleich durch das Fehlen des Materials vom Esel- und vom Pferdejährling beträchtlich erschwert.

Diese zweite Lücke kann durch eine nicht uninteressante Beobachtung einigermaßen ausgeglichen werden.

Schon in der Literatur — Bouin und Ancel (1905) — waren Befunde über den Zustand mancher Keimdrüsen bei Cryptorchiden aufgefallen: diese erinnerten auf das lebhafteste an die Bilder, wie sie Iwanoff (1905) in seiner trefflichen und wichtigen Studie über den Zebroïd-Hoden geschildert hatte. Durch die grosse Freundlichkeit des Herrn Kollegen Iwanoff, dem ich für dieses liebenswürdige Entgegenkommen auch an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche, gelangte ich in den Besitz zweier Stückchen der Keimdrüse von „Menelik“, eines fünfjährigen Mischlings vom Pferdehengst und einer Chapman-Zebrastute. Es herrscht in der Tat eine ausgesprochene Ähnlichkeit zwischen diesen Mischlingshoden und der Schilderung der beiden genannten französischen Autoren von dem „zweiten Typus“ der Missbildung des Samenepithels bei Cryptorchiden. Beiden ist die Auskleidung der Hodenkanälchen mit Sertoli-Elementen und Spermiogonien gemeinsam. Ähnliche Bilder kommen übrigens stellenweise auch im Maultierhoden zur Beobachtung, wenngleich in etwas anderer Form und Anordnung.

Als „ersten Typus“ der Hemmungsbildung beim ektopischen Pferdehoden haben Bouin und Ancel eine andere Form der Entartung beschrieben: eine Hemmung auf einer noch jüngeren Entwicklungsstufe. Sie kennzeichnet sich durch die Anwesenheit von grossen und kleinen Keimzellen im Hodenschlauch und durch das Vorkommen gelbkörniger Zwischenzellen im Gerüstwerk der Keimdrüse. Durch die Güte des Herrn Prof. Eberlein, dem ich in mannigfacher Weise für die Überlassung normalen Pferdehodenmaterials verpflichtet bin — ich möchte auch an dieser Stelle meinen Dank wiederholen — konnte ich den Bauchhöhlenhoden eines dreijährigen Hengstes mikroskopisch untersuchen. Besser als jede Beschreibung zeigt der Vergleich der Abb. 18 mit den vom Maultierfohlen gegebenen Zeichnungen, wie gross die Ähnlichkeit im Aufbau dieser beiden Formen ist. Auch hier charakterisiert sich der Epithelbelag des Röhrchens durch die Auskleidung mit den hinreichend oft erwähnten grossen und kleinen Keimzellen und das Stroma durch xanthochrome Elemente. Allerdings finden sich in den Kanälchen dieses Hodens noch ausserdem zahlreiche zugrunde gehende Elemente, wie sie in

dieser Menge im Maultierhoden nicht zu verzeichnen sind. Das ist aber auch der einzige wesentliche Differenzpunkt der histiologischen Struktur. Es verdient hervorgehoben zu werden, dass der anderseitige, linke Hoden des Tieres reichlich Samenfädchen produzierte.

Es ist bereits früher in den Mischlingsstudien (1910) darauf hingewiesen worden, dass die Entartung des Hodens infolge von Kreuzung sehr fremdartiger Stammformen kein aus dem System der auch sonst bereits bekannten Missbildungsformen grundsätzlich abweichendes Geschehen darstelle — und für das Ovarium kann mit Recht das Gleiche behauptet werden —: die Störung der Keimdrüsen fügt sich vielmehr gesetzmässig in den Rahmen einer zwangsläufigen aber nicht regelrechten Entwicklung ein.

Die Ähnlichkeit der Missbildung der männlichen Keimdrüse beim Klopfhengst und beim Mischling, die Übereinstimmung der Vorsamenbildung im Vogelhoden bei reingezüchteten Tieren und bei Hybriden gibt einen weiteren Fingerzeig in dieser Richtung.

Die Hoden der Mischlinge von Türken- und Stockente, der Hoden des Maultiers, und wie hier hinzugefügt werden kann, auch der des Maulesels, unterliegen in der Brunstperiode einer Störung durch Hemmung der Samenbildung; und das Abnorme, das an ihnen zu sehen ist, stellt teils Ausgleichs-, teils Folgeprozesse, die gesetzmässigen Konsequenzen der Hemmungsbildung dar. Hemmung, wie sie aus äusseren Gründen die Keimdrüse zur Entartung bringt, wenn sie — wie beim ektopischen Hoden — ihre normale Lagestätte nicht erreicht, bedingt beim Hybriden die wesentlich gleichen Phänomene infolge innerer, ihrem Wesen nach unbekannter Bedingungen, in noch unaufgeklärter Weise, als Folge der Mischung ungleichartiger Erbmassen.

Nicht immer sind die Punkte der Lebensbahn die gleichen, auf denen die Mischung ihre Hemmungswirkung bemerkbar macht. Bei den hier behandelten Formen war diese Hemmungsstelle, wie früher (1907, 1910) gezeigt werden konnte, die Vollendung der Reifeteilungen. Als wesentlichstes Ergebnis des Vergleichs von Bau und Leistung normaler und hybrider Hoden ausserhalb der Brunst kann hervorgehoben werden, dass eine in allen prinzipiellen Punkten nahezu vollkommene Übereinstimmung zwischen ihnen besteht. Hier wie dort bis ins Einzelne eine identische Ausrüstung der Kanälchen mit samenbereitenden

Elementen, hier wie dort die gleichen Anläufe zur Samenbildung, die in dieser Entwicklungsperiode niemals zum Ziele führen, die Erscheinungen der Praespermiogenese. Auch in der Ausbildung des interstitiellen Gewebes tritt beim Vogel wie beim Säugetiere eine überraschende Ähnlichkeit zutage.

Diese Identität gibt in mehr als einem Punkte Anlass zum Nachdenken. Es lässt sich kein deutlicherer Unterschied ersinnen, als Funktion und Form des Hodens bei den Enten-Mischlingen sowohl wie bei den Kreuzungsprodukten von Pferd und Esel, gegenüber dem normalen Entenhoden, dem normalen Pferde- und Eselhoden in der Brunstzeit. Niemals kommt es dort zur Bildung reifer Samenfadchen, niemals auch nur zum ungestörten Ablauf der Reifeteilungen. Dieselben Zellen aber, die in der Periode der Reifetätigkeit alsbald in dieser auffallenden Weise mit ihren Aufgaben scheitern, erscheinen, so lange die Winterruhe, so lange der unreife Zustand andauert, von der Norm nach Bau und Leistung nicht wesentlich unterschieden. Auch die Stammformen, die reinartigen Keimdrüsen bringen es — und das scheint der wesentliche Punkt zu sein — in dieser Periode, in der Vorsamenbildung, nicht zum Abschlusse ihrer eigentlichen Aufgabe, auch sie versagen — physiologisch — vor dem Erreichen des Endziels.

Welch ein neues Moment tritt aber mit der endgültigen Hodenreife hinzu, das dem normalen Samenbildungselemente erlaubt, seinen Entwicklungsweg ungehemmt zu durchlaufen und zu vollenden, das aber der Mischlingssamenzelle es endgültig und vollkommen unmöglich macht, ihre Aufgabe zu erfüllen, das natürliche Ende ihrer Entwicklungsbahn zu erreichen?

Die Spermiogenese setzt es sich zum Ziel, die Erbmasse des Lebewesens überzuführen in eine direkt wirksame Verfassung, in die Form des Samenfadens. Die Erbmasse der normalen, reinartigen Lebewesen besteht aus der Summe zweier, der väterlichen und der mütterlichen Erbsubstanzen, die sich im allgemeinen wesentlich nur durch individuelle, höchstens durch spielartige oder durch Rasse-Differenzen voneinander unterscheiden. Das Erbgut des Mischlings besteht indessen aus der Summe zweier Erbsubstanzen, die voneinander artlich sehr verschieden sind. Alle Zellen der Mischlinge, wie sie von der befruchteten Eizelle abstammen, müssen Erbsubstanz als Mitgift erhalten, die



sich aus diesen beiden artlich differenten Komponenten zusammensetzt. Die Körperzellen aber kommen im allgemeinen nicht in die Lage, Keim- oder Brutenergiden auszugestalten, ihnen das Erbgut zu übergeben, auf dass sie das ganze Lebewesen neu aus sich erzeugen. Das ist im allgemeinen ja die charakteristische Aufgabe der Keimelemente.

Bei Lebewesen mit verschiedenen gestalteten Zellenorganellen, z. B. mit recht abweichend geformten Chromosomen, ist die Vermengung der Artbestandteile im Mischlinge, die sonst nur zu erschliessen, aus den Folgeerscheinungen abzuleiten ist, durch den Augenschein unmittelbar zu demonstrieren. Das haben am schönsten die Versuche von Moenkhaus (1904) an *Fundulus-Menidia*-Bastarden bewiesen, in deren Embryonalzellen man unmittelbar väterliche und mütterliche Kernbestandteile, an ihrer Gestalt erkennbar, nebeneinander wahrnehmen kann. Diese Mischlinge, die von äusserst verschiedenen Fischformen erzeugt worden sind, kommen in ihrer Entwicklung bereits auf recht frühen Stadien zum Stillstande. Die Erfahrung lehrt, dass sie bei anderen Hybriden, die von weniger verschiedenen Elternarten abstammen, völlig vollendet wird, dass das Mischlingswesen bis zur Geschlechtsreife gedeiht. Die Verschiedenheit der Erbmassen, die das Leben jener Tiere so frühzeitig beendete, duldet in anderen Fällen bei geringeren Differenzen mithin sogar das Erreichen des normalen Lebenszieles.

Rückert (1895) und besonders eindringlich Haecker (1904) haben die Anschauung vertreten, dass mütterliches und väterliches Erbgut in den Zellenelementen des kindlichen Organismus sich physiologisch gesondert forterbe, dass es in dessen Zellen gewissermassen nur miteinander vermengt sei. Die eigentliche Verschmelzung der bis dahin autonomen Erbmassen, die Intimfusion, findet erst statt, wenn der junge, kindliche Organismus geschlechtsreif wird und nunmehr sich anschickt, seinerseits das ererbte Gut in Form von Keimzellen zur Weitergabe tauglich zu machen.

Wenn dieses Eintreten einer Intimfusion wirklich während der Keimzellenentwicklung sich vorbereitet, eintritt oder vollendet, so würden Störungen bei der Samenbildung von Maultier und Maulesel, von den Mischlingen der Stock- und Türkenente, vielleicht Hinweise auf solches Geschehen liefern können. Es ist



indessen ausdrücklich zu betonen, dass sich auch jetzt bei der so vielfach grösseren Zahl von Mischlingsformen deutliche cytologische Anhaltspunkte für ein gonomeres Verhalten der Elemente ebensowenig ergeben haben, als dies früher (1907, S. 164) der Fall gewesen ist.<sup>1)</sup> Bei der normalen Keimbildung stösst die Intimfusion auf keinerlei Schwierigkeiten, da beiderlei zu vereinigende Erbmassen der gleichen Art angehören, chemisch, physikalisch und strukturell sich also nicht mehr, wahrscheinlich viel weniger unterscheiden als die Individuen im erwachsenen Zustande selbst. Solange es nicht zu einer Intimfusion, zu einer wirklichen Ausbildung von fertigen Keimlementen kommt, existiert daher kein Grund, dass nicht die Erscheinungsweisen bei der Existenz verschiedenartiger Erbmassen in den Zellelementen vollkommen ungestört sollten ablaufen können. Die Verschiedenheit des Erbgutes hat ohne Verschmelzung nicht den geringsten Anlass sich zu manifestieren, wenn sie gleich auch in der ausgesprochensten Weise vorhanden sein kann. Wir sehen sie nicht, weil sie sich nicht äussert.

Der unreife Hoden liefert aus irgendeinem anderen Grunde — vermutlich unter der Herrschaft der von altersher ererbten Periodizität des Lebensablaufes der Generationen — zu dieser Zeit eben auch noch keine fortpflanzungsfähigen Keimlemente: daher bieten Vorsamenbildung der Norm und Vorsamenbildung beim Hybriden im wesentlichen das gleiche Bild. Sobald aber die Intimfusion in der Entwicklungsbahn der Keimzelle wirklich zur Ausführung gelangen soll, scheitert sie nach dieser Vorstellung im Mischlingshoden bestimmter Kreuzungen zwangsmässig eben an der Unvereinbarkeit der Erbmassen. In diesem Sinne würde sich das so verschiedene Schicksal der normalen und der Mischlingssamenzellen zur Brunstzeit deuten lassen.

Welcher Art aber der Mechanismus dieses Scheiterns ist, ob er auf chemische oder physikalische oder auf strukturelle Bedingungen zurückgehe, welche Teile der Keimenergie dabei im wesentlichen leiden: das bleibt noch völlig im Unklaren. Der hier gegebene Versuch einer Deutung der Erscheinungen konnte nur in einer allerersten und ganz groben Annäherung

<sup>1)</sup> Mischlinge von Triton, die in grösserer Anzahl inzwischen zu züchten gelungen ist, liefern vielleicht künftig für solche Zwecke ein besseres Untersuchungsmaterial (1909).

das Verständnis für das wirkliche Geschehen anbahnen. Es kann nur auf einen Teil der Phänomene angewandt werden, denn für viele Mischlinge ist das Scheitern der Entwicklung und das Scheitern der Keimzellbildung auf anderen Stadien bekannt geworden, die man schwerlich alle unter den gleichen Gesichtspunkt „Zeit der Intimfusion“ wird vereinigen können und wollen.

Diese Deutung mag richtig oder unrichtig sein — sie wird sicherlich alsbald neuen Tatsachen weichen müssen — so kann sie doch immerhin als Leitfaden für die Anstellung neuer Versuche und neuer Beobachtungen an geeigneteren Objekten als Vögeln und Säugetieren dienen.

Mit der Tatsache aber, dass sich die Verschiedenheit der Erbmassen in der Vorsamenbildung so gut wie gar nicht, in der Samenbildung aufs allerdeutlichste zu äussern vermag, wird jede spätere Erklärung dieser Erscheinungen zu rechnen haben.

Damit ist der Nachweis geführt, dass nicht nur das „Soma“ von Mischlingen bestimmter Art die Vereinigung sehr verschiedenen Erbgutes in seinen Zellen anstandslos ohne sichtbare Schädigung von Gestalt und Leistung zu ertragen imstande ist: auch die Keimbahn erleidet durch die Verbindung ersichtlich unverträglicher Erbmassen keinerlei offenbare Schädigung, solange sie nicht unmittelbar auf ihr Endziel hineilt, auf die Herstellung vererbungs-befähigter Keimelemente.

### Literaturverzeichnis.

- Bouin, P. und Ancel, P.: La glande interstitielle du testicule chez le cheval. Arch. de Zool. exper. et gén., (4) 3, p. 391—433, 1905.
- Disselhorst, R.: Über Asymmetrien und Gewichtsunterschiede der Geschlechtsorgane. Physiologisches. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilkunde, 24, p. 417—451, 1898.
- Derselbe: Gewichts- und Volumszunahme der männlichen Keimdrüsen bei Vögeln und Säugern in der Paarungszeit; Unabhängigkeit des Wachstums. Anat. Anz., 32, p. 113—117, 1908.
- Etzold, F.: Die Entwicklung der Hoden bei *Fringilla domestica*. Inaug.-Diss., 1891.
- Haecker, V.: Bastardierung und Geschlechtszellenbildung. Zool. Jahrb., 7, Suppl., p. 161—256. (Festschrift für Weismann.) 1904.
- Iwanoff, E.: Untersuchungen über die Ursachen der Unfruchtbarkeit von Zebroiden (Hybriden von Pferden und Zebra). Biol. Zentralbl., 25, p. 789—804, 1905.

- Loisel, G.: Etudes sur la spermatogénèse chez le Moineau domestique. Journ. de l'Anat. et de la Physiol., Jahrg. 36, p. 160—185, 1900, Jahrg. 37, p. 193—216, 1901, Jahrg. 38, p. 112—177, 1902.
- Leuckardt, R.: Artikel „Zeugung“ in R. Wagners Handwörterbuch der Physiologie, Bd. IV, 1853.
- Menzel, E.: Über einen Fall von hochgradiger Hyperplasie der Hoden bei einer Ente. Anat. Anz., 31, p. 423—426, 1907.
- Moenkhaus, W. J.: The development of the hybrids between *Fundulus heteroclitus* and *Menidia notata* with especial reference to the behavior of the maternal and paternal chromatin. Amer. Journ. of Anat., 3, p. 29—64, 1904.
- Poll, H.: Der Geschlechtsapparat der Mischlinge von *Cairina moschata* (L.) ♂ und *Anas boschas* var. dom. L. ♀. Sitzungsber. der Gesellsch. Naturf. Freunde, Berlin, Nr. 1, p. 4—7, 1906.
- Poll, H. und Tiefensee, W.: Mischlingsstudien: Die Histologie der Keimdrüsen bei Mischlingen. Ebenda, Nr. 6, p. 157—167, 1907.
- Poll, H.: Mischlingsstudien III: System und Kreuzung. Ebenda, Nr. 6, p. 127—139, 1908.
- Derselbe: Mischlingsstudien IV: Keimzellenbildung bei Mischlingen. Verh. d. Anat. Gesellsch. auf der 24. Vers. in Brüssel. 2. Internat. Anat.-Kongr., Erg.-H. zum Anat. Anz., 37, p. 32—57, 1910.
- Derselbe: Mischlinge von *Triton cristatus* Laur. und *Triton vulgaris* L. Biol. Zentralbl., 29, Nr. 1, p. 29—30, 1909.
- Regaud, Cl.: Etudes sur la structure des tubes séminifères et sur la spermatogénèse chez les Mammifères. Arch. d'Anat. micr. 4, p. 101—155, p. 231—380, 1901; II, p. 291—431, 1910.
- Rückert, J.: Über das Selbständigbleiben mütterlicher und väterlicher Kernsubstanz. Arch. f. mikr. Anat., 45, p. 339—369, 1895.
- Waldeyer, W.: Eierstock und Ei. Leipzig 1870.

## Erklärung der Abbildungen auf Tafel X.

Pg = Praespermioyonien; a = Archispermioyten; Pc = Praespermioyten; x = xanthochrome Zwischenzellen; m = „amitotische“ Zerschnürringbilder der Kerne; s = Sekrethäufen; Sp = Bindegewebesepten; St = Sertoli-Elemente; Ab = Albuginea.

### a) Entenhoden.

Fig. 1. *Anas boschas* var. dom. L. (Nr. 362); getötet am 29. Okt. 1909; Flemmingsche Flüssigkeit; Heidenhain-van Gieson. Obj. Homog. Immers.  $\frac{1}{12}$ . Ok. I, Leitz. Vergr. 533. Die Abbildung ist bei der Reproduktion auf  $\frac{2}{3}$  ihrer Grösse verkleinert worden. Fünf Querschnitte durch Hodenröhrchen unter der Albuginea. In der Lichtung des obersten eine degenerierte, desquamirte Zelle.

- Fig. 2. *Anas boscas* var. dom. L. (Rouen); getötet am 6. Dez. 1905; Zenkersche Flüssigkeit; Pikroindigokarmin-Magentarot. Obj. 2 mm, Apochr. Leitz; Zeichenokular II, Leitz. Vergr. 650. Flachschnitt durch die äusserste Schicht der Zellen eines Hodenkanälchens (coupe sous-tangentielle nach Regaud 1900, 1910). Praespermio gonien in Zerschnürung und in Ruhe, Archispermio cyten.
- Fig. 3. Dasselbe Objekt. Obj. 2 mm Apochr. Leitz; Komp.-Ok. IV, Leitz. Vergr. 920. Rechts eine Praespermio cyte in Synapsis, links eine Praespermio gonie in „Amitose“.
- Fig. 4. Dasselbe Objekt. Obj. 2 mm Apochr. Leitz; Komp.-Ok. VI, Leitz. Vergr. 1600. Eine Praespermio cyte mit Knäueifaden.
- Fig. 5. *Cairina moschata* (L.) ♂ × *Anas boscas* var. dom. L. ♀; zweijährig; (Bastard Nr. 7); getötet am 9. Nov. 1905. Zenkersche Flüssigkeit. Heidenhain-van Gieson. Obj. 6, Ok. III, Leitz. Vergr. 400. Die Abbildung ist bei der Reproduktion auf  $\frac{2}{3}$  ihrer Grösse verkleinert worden. Eine Anzahl Schnitte durch die Hodenröhrchen; unten rechts zwei Praespermio cyten in Synapsis. Im Kanälchen am weitesten rechts eine abgestossene Zelle in der Lichtung.
- Fig. 6. Dasselbe Objekt. Obj. Homog. Immers.  $\frac{1}{12}$ , Ok. I, Leitz. Vergr. 533. In dem mittleren Röhrchen sind besonders deutlich die Sekretmassen der Archispermio cyten zu sehen, zum Teil in deutlicher Beziehung zu den in der Tiefe des Epithels gelegenen pyramidenförmigen Kernen.
- Fig. 7. Dasselbe Objekt. Obj. 2 mm Apochr., Komp.-Ok. VI, Leitz. Vergr. 1600. „Amitose“ einer Praespermio gonie.
- Fig. 8. Dasselbe Objekt. Dieselbe Vergrösserung. Zwei Praespermio gonien in Synapsis.
- Fig. 9. *Cairina moschata* (L.) ♂ × *Anas boscas* var. dom. L. ♀; (Bastard 39); getötet am 18. Okt. 1906. Hellysche Flüssigkeit Pikroindigokarmin-Magentarot; Obj. 2 mm Apochr., Komp.-Ok. VI, Leitz. Vergr. 1600. Ein Nest von Mitosen, zwei Metaphasen, eine Telophase.

#### b) Maultierhoden.

- Fig. 10. *Asinus asinus* (L.) ♂ × *Equus caballus* var. dom. L. ♀; (Bastard 118), 1 Jahr alt. Flemmingsche Flüssigkeit. Wasserstoffsuperoxyd, Heidenhains Hämatoxylin-van Gieson. Vergr. 22. Hodenkanälchen zweier benachbarter Läppchen, geschieden durch einen breiten Bindegewebsträger. Oben kleine, unten grosse Schläuche (gez. von A. Lövinsohn).
- Fig. 11 und 12. Dasselbe Objekt. Vergr. 220. Überzeichnete Photogramme. Gruppen von Hodenröhrchen mit Archispermio cyten und Praespermio gonien. In Fig. 12 liegen im Stroma Degenerationsprodukte der xanthochromen Zellen als dunkle Kugeln.
- Fig. 13. Dasselbe Objekt. Obj. Homog. Immers.  $\frac{1}{12}$ , Ok. 1, Leitz. Vergr. 533. Schnitte durch Hodenkanälchen des kleinen, dunklen Typus mit reichlichem Zwischengewebe und reichlichen xanthochromen Zwischenzellen.

- Fig. 14. Dasselbe Objekt. Dieselbe Vergrößerung. Schnitte durch Hodenkanälchen des grösseren, lichterem Typus, die eng aneinander gepresst ohne reichliches Stützgewebe nebeneinander liegen. Nur spärliche xanthochrome Zellenreste.
- Fig. 15. Dasselbe Objekt. Vergr. 250. Überzeichnetes Photogramm. Gruppe von xanthochromen in Degeneration begriffenen Zwischenzellen im intertubulären Stützgewebe.
- Fig. 16. Dasselbe Objekt. Obj. Homog. Immers.  $\frac{1}{16}$ , Ok. IV, Leitz. Vergr. 1130. Teil eines Hodenröhrchens aus dem am weitesten in der Entwicklung vorgerückten Abschnitte: Sertoli-ähnliche Elemente mit faserigem Protoplasma, Archispermioeyten, zwei fragliche Spermiogonien (?). Im Stützgewebe links eine grosse Zwischenzelle der dritten, definitiven Generation.
- Fig. 17. Dasselbe Objekt. Obj. 2 mm Apochr., Komp.-Ok. VI, Leitz. Vergr. 1600. Eine Mitose von spermiogonienartigem Charakter.
- Fig. 18. *Equus caballus* L., dreijähriger Hengst, rechter Bauchhöhlenhoden. Obj. 4 mm Apochr., Komp.-Ok. IV, Leitz. Vergr. 150. Ein Querschnitt durch ein Hodenkanälchen mit „grossen“ und „kleinen“ Keimzellen. Im Stützgewebe xanthochrome Interstitialzellen der dritten Generation.

Sämtliche Abbildungen sind bei der Wiedergabe im Lichtdruck um  $\frac{1}{8}$  verkleinert worden.

Vortrag, gelesen auf dem Physiologischen Kongress in Wien.

## **Über die physiologische Rolle der accessorischen Geschlechtsdrüsen der Säugetiere an der Hand der Beobachtungen der Biologie der Spermatozoen.**

Von

**Elias Iwanow.**

Aus der physiologischen Abteilung des Laborat. der Veterin.-Verwaltung in Petersburg.

Die physiologische Rolle des Sekrets der accessorischen Geschlechtsdrüsen bei Säugetieren ist bis jetzt wenig aufgeklärt. Dank den Untersuchungen der Professoren Steinach, Camus und Gley wollte man vor noch nicht zu langer Zeit dem Sekret der accessorischen Geschlechtsdrüsen eine spezifische Eigenschaft zuerkennen, dem Spermatozoon die Fähigkeit zur Befruchtung des weiblichen Eies zu übermitteln. In den Werken dieser Autoren ist mit Bestimmtheit die Tatsache festgestellt, dass die Fähigkeit zum Coitus nach der Entfernung der Prostata und Vesicula seminalis bei Nagetieren bestehen bleibt, die Zeugungsfähigkeit aber verschwindet entweder ganz, wenn beide Drüsen ausgeschnitten worden sind, oder in einem beträchtlichen Maße, wenn nur eine von ihnen entfernt worden ist. Diese Ansicht über die Bedeutung der accessorischen Geschlechtsdrüsen bei Säugetieren wird jetzt noch in solchen vorzüglichen, allgemein verbreiteten Werken vertreten, wie dem Handbuch der Entwicklungslehre der Wirbeltiere, herausgegeben von Dr. Osc. Hertwig. Im Abschnitte dieses Werkes: „Geschlechtszellen. Physiologische Bemerkungen“, schliesst sich Prof. W. Waldeyer, indem er die Untersuchungen von Fürbringer, Steinach und G. Walker erwähnt, der Anschauung an, dass die normale Sekretion der Samenbläschen und Prostata eine bedeutsame Wirkung auf die Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen ausübt.

Indessen habe ich schon vor zehn Jahren in einer im „Journal de Physiologie et Pathologie générale 1900, I.“ erschienenen Arbeit folgendes bewiesen: Wenn wir aus der Epididy-



mis testis bei Nagetieren oder Hunden Spermatozoen nehmen, sie mit einer Salzlösung versetzen, welche von dem Sekret der accessorischen Geschlechtsdrüsen vollkommen frei ist, und in die Vagina des Weibchens einspritzen, wenn es brünstig ist, so bekommen wir in der Regel Empfängnis und Geburt einer normalen Nachkommenschaft. Somit haben also die in den Werken Steinachs, Camus' und Gleys enthaltenen Tatsachen eine ganz andere Auslegung bekommen. Keinesfalls lassen die Ergebnisse dieser Experimente auf die spezifische Eigenschaft des Sekrets der accessorischen Geschlechtsdrüsen schliessen, den Spermatozoen der Säugetiere eine Fähigkeit zur Befruchtung des weiblichen Eies zu übermitteln — vielmehr bestätigen sie noch einmal die Hauptbestimmung des Sekrets der accessorischen Geschlechtsdrüsen: vor allem als verdünnendes Milieu für die Spermatozoen zu dienen, welche aus den Vasa deferentia in die Pars prostatica urethrae übergeleitet werden. Ohne sie können die Spermatozoen, welche eine dickflüssige, in einem verhältnismässig sehr kleinen Quantum ausgesonderte Masse darstellen, aus der Urethra nicht hinausgehen, was zweifellos auch bei den Experimenten der oben-erwähnten Autoren stattgefunden hat.<sup>1)</sup>

Die Tatsachen, zu welchen wir auf Grund der Experimente mit den Laboratoriumstieren gelangten, wurden wiederholt auch bei grossen Tieren während unserer Untersuchungen der künstlichen Befruchtung der Säugetiere bestätigt. Diese Methode der Befruchtung ist von uns die künstliche Befruchtung durch künstliches Sperma genannt und als praktische Methode im Falle der Verstümmelung oder beim plötzlichen Eingehen eines kostbaren Zuchttieres durch traumatische Ursachen empfohlen worden. Sie empfiehlt sich auch für die Schlachthäuser in grossen Städten, wo zum Schlachten nicht selten kostbare

<sup>1)</sup> Aus einer persönlichen Unterredung mit Prof. Steinach auf dem Kongresse konnte ich die Überzeugung gewinnen, dass Prof. Steinach gegenwärtig nicht geneigt ist, den Gedanken zu vertreten, dass das Sekret der accessorischen Geschlechtsdrüsen die spezifische Eigenschaft besitzt, dem Spermatozoon die Fähigkeit zur Befruchtung des weiblichen Eies mitzuteilen. Prof. Steinach besteht nur darauf, dass für Empfängnis durch den natürlichen Coitus das Vorhandensein des Sekrets der accessorischen Geschlechtsdrüsen unbedingt notwendig ist. Diese Behauptung haben wir auch nie bestritten, nur waren wir in bezug auf die Erklärung dieser Notwendigkeit mit Prof. Steinach nicht einig.

Zuchtstiere eingeliefert werden, welche zu schwer und zum natürlichen Belegen untauglich geworden sind.

Bei dieser Methode ist es nicht notwendig, nur frisch ausgeschnittene Testes zu haben; sie können auch bei einer Temperatur von ca. 0° aufbewahrt werden, wobei nicht selten die Spermatozoen ihre Beweglichkeit länger als eine Woche beibehalten. Die Spermatozoen, welche aus dem Hoden genommen und in dieser Weise 24—26 Stunden gehalten wurden, haben uns eine ganze Reihe von normal entwickelten und gesunden Füllen, Kälbern und dergleichen gegeben.

Als verdünnendes Milieu dienten bald neutrale Lösungen, wie die physiologische Kochsalz-Lösung, bald schwach alkalische Lösungen, bald rein, bald mit Zugabe von Blutserum (z. B. antidiphtherischem), oder von diphtherischem Toxin, oder von Alkohol usw.

Die Methode der künstlichen Befruchtung durch Spermatozoen mit Ausschluss des Sekrets der accessorischen Geschlechtsdrüsen ist so einfach und gibt so gute Resultate, dass sie in unserem Laboratorium jedesmal angewendet wird, wenn es sich um die Befruchtung kleinerer Laboratoriumstiere handelt, bei welchen die Erlangung des normalen Sperma gewisse technische Schwierigkeiten aufweist.

Folgt aber hieraus, dass die ganze Bedeutung des Sekrets der accessorischen Geschlechtsdrüsen nur auf die Verdünnung der Spermatozoen hinausläuft? Schon auf Grund einer rein theoretischen Betrachtung wäre solch eine Auslegung wenig wahrscheinlich. Es ist schwer anzunehmen, dass ein Organismus, dessen Lebenslauf durch eine ganze Reihe von komplizierten chemischen Prozessen mit Zuhilfenahme von Fermenten und Profermenten sich vollzieht, — dass dieser Organismus für die Geschlechtsdrüsen eine Ausnahme machen würde. Nachdem wir die Grundbedeutung des Sekrets der accessorischen Geschlechtsdrüsen der Säugetiere besprochen hatten, haben wir bereits im Jahre 1900 in unserer Abhandlung folgendes geschrieben: „Ceci n'exclue nullement le rôle spécifique que jouent dans certains cas les sécrétions des vésicules séminales et de la glande prostat. (v. Travaux Leuckart, Landwehr, Camus et Gley) en empêchant l'écoulement du sperme dans le sens contraire; on n'ignore pas le fait que les sécrétions de ces glandes présentent,

précisément en vertu de leur faible réaction alcaline, un milieu très favorable à la vie des spermatozoides."

Eine eingehende Aufklärung der Rolle der accessorischen Geschlechtsdrüsen wird nur nach der Ausarbeitung der Methode der Fistelanlegung und der Ausführung der Ausflusskanäle dieser Drüsen möglich sein (s. meine Arbeit im Zentralbl. f. Physiol. 1908).

Indem wir aber die Beobachtungen über die Biologie der Spermatozoen in der Hand haben, können wir schon gegenwärtig an die Lösung einiger Fragen herantreten.

Unsere weiteren Beobachtungen über die Biologie der Samenzellen stimmten nicht mit der ziemlich weit verbreiteten Anschauung überein, nach welcher die Spermatozoen der Säugetiere am längsten in einem Sperma leben, welches in einem Thermostat bei der Temperatur des Körpers — 37—39° C. — aufbewahrt wird. Unsere Beobachtungen zeigten, dass die Körpertemperatur, wenn sie auch im Anfang die Bewegungsenergie der Spermatozoen erhöht, im weiteren Verlauf für die Lebensfähigkeit der Spermatozoen ein schädlicher Faktor ist; weiter zeigten unsere Beobachtungen, dass im Sperma, welches in einem Thermostat bei der Temperatur des Körpers aufbewahrt wird, es in der Regel nicht gelingt, schon nach Verlauf von 24 Stunden nur einen einzigen sich bewegenden Samenfaden zu finden; die Samenflüssigkeit selbst ist voll Bakterien und fängt an, ganz deutlich übel zu riechen, was auf Zersetzungsprozesse schliessen lässt. Indessen weist das aus derselben Probe genommene Sperma, welches bei einer Temperatur von ca. 2° C. aufbewahrt wurde noch nach 48 Stunden und länger eine ganze Reihe von beweglichen Spermatozoen (bei Hunden) auf.

Ferner ist durch unsere Beobachtungen festgestellt worden, dass die Spermatozoen der Säugetiere ihre Beweglichkeit nicht nur in Kochsalz- und Sodalösungen beibehalten, sondern auch in Lösungen von: KCl, NaBr, KBr, KJ, NH<sub>4</sub>Cl, BaCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, KNO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>.

Diese Tatsachen, welche von uns schon im Jahre 1906 (Archives des Sciences Biologiques) veröffentlicht wurden, sind wiederholt durch weitere Beobachtungen in unserem Laboratorium (Krychkowsky, Atmanskich) und in letzter Zeit durch die Untersuchungen von Fleig und Hirokawa bestätigt worden, denen, wie es scheint, unsere Abhandlung unbekannt geblieben

ist. Eben damals haben wir festgestellt, dass die Lebensfähigkeit der Spermatozoen in ihrem natürlichen Milieu (Sekret der accessorischen Geschlechtsdrüsen) bei den verschiedenen Arten der Säugetiere ungleich ist; sie ist ungleich auch bei den verschiedenen Vertretern ein und derselben Art, sogar bei demselben Individuum kann sie sich beträchtlich verändern je nach den zeitlich wechselnden Lebensbedingungen, (Regime des Geschlechtslebens, der Nahrung, Motion). Ferner haben wir auch konstatiert, dass Spermatozoen der Säugetiere ohne Sekret der accessorischen Geschlechtsdrüsen eine grössere Lebensfähigkeit besitzen, sowohl im Hoden, als auch in künstlichen Milieus.

Der letztere Umstand hat ein besonderes Interesse vom physiologischen Standpunkte aus. Hier begegnen wir einer Tatsache, welche auf den ersten Blick für eine augenscheinliche Unzweckmässigkeit in der Funktion des Organismus spricht. Die Samenzellen, welche, um das weibliche Ei zu finden und dasselbe zu befruchten, einen ziemlich langen Weg in den Geschlechtsorganen des Weibchens zurücklegen müssen, sondern sich in einem Milieu ab, welches die Dauer ihres Lebens verkürzt, und scheinbar ihr erfolgreiches Funktionieren hindert.

Sodann steht die von uns erwähnte grössere Lebensdauer der Spermatozoen ohne Sekret der accessorischen Geschlechtsdrüsen scheinbar in einem Widerspruch mit der Tatsache der Erhöhung der Bewegungsenergie der Spermatozoen, sobald zu ihnen Sekret aus der Prostata hinzugefügt wird. Diese Tatsache wurde von Fürbringer, Steinach, Walker und neuerdings von Wischniewsky erwähnt.

Allein, nachdem wir die Lebensfähigkeit der Spermatozoen bei einer ganzen Reihe von Säugetieren untersucht hatten, sind wir von der Richtigkeit unserer Beobachtungen bestimmt überzeugt worden. Besonders zahlreiche Beobachtungen haben wir bei Pferden gemacht, wo der Unterschied in der Lebensfähigkeit der Spermatozoen im Hoden und im Sperma ungefähr durch das Verhältnis 7:1 oder sogar mehr ausgedrückt wird.

Allein man kann hier ausser der schädlichen Wirkung der Säfte der accessorischen Geschlechtsdrüsen auf die Spermatozoen auch das Vorhandensein spezifischer Bedingungen in der Substanz der Hoden annehmen, welche die Lebensfähigkeit der Samenzellen in der Epididymis testis erhöhen und aufrecht erhalten.

Diese Vermutung fällt aber weg, nachdem es uns gelungen ist nachzuweisen, dass die Spermatozoen auch ausserhalb der Hoden, in einer feuchten Kammer, ebensolange leben können, wie im Hoden, wenn sie bei einer Temperatur aufbewahrt werden, die für den Beginn der Zersetzung ungünstig ist, z. B. bei 2° C.

Das Experiment ging in folgender Weise vor sich: aus dem Schwanz des Nebenhodens eines Hundes wurde ein Tropfen genommen, welcher nur aus den Spermatozoen und dem Sekret des Epitheliums der Samengänge bestand. So ein Tropfen wurde dann in eine feuchte Kammer gelegt (Hängetropfen); die äusseren Ränder wurden sorgfältig mit Vaseline bestrichen. Die Beobachtung hat gezeigt, dass die Spermatozoen des Hundes unter solchen Bedingungen und bei einer Zimmertemperatur die Fähigkeit zur Vorwärtsbewegung nicht weniger als 6 Tage bewahren können. Hinzufügen von Lockescher Flüssigkeit zu den Spermatozoen (des Hundes), welche in dem Hängetropfen schon 3 Tage lang waren, hat die Bewegung der Samenzellen belebt, und noch nach weiteren 5 Tagen — also im ganzen nach 8 Tagen — konnte man in dem Präparat, nach Erwärmung desselben, sich vorwärts bewegende Spermatozoen finden. Dabei wurde beobachtet, dass das Verbleiben während 24 Stunden in einem Thermostat bei der Temperatur des Körpers nicht das Ende der Spermatozoen nach sich zieht.

Es ist uns nicht gelungen, eine solche Lebensdauer der Spermatozoen des Hundes im Sekret der accessorischen Geschlechtsdrüsen zu beobachten; unter denselben Bedingungen betrug sie beim Hunde in der Regel nicht länger als 3 Tage.

Man muss also die Erklärung dafür weder in den Spermatozoen selbst suchen, noch in den Bedingungen ihres Lebens in den Testes.

Durch welche Drüse die von uns besprochene spezifische Eigenschaft des Sekrets der accessorischen Geschlechtsdrüsen bestimmt wird — diese Frage kann durch Schaffung von solchen Bedingungen des Experimentes untersucht werden, bei welchen wir nur von einer bestimmten Drüse den Saft erhalten, während der Zutritt von anderen Sekreten ausgeschlossen wäre. Unsere Experimente mit dem Sperma eines Hundes, welcher von Hause aus weder das Vesiculum seminale noch die Cowperschen Drüsen besitzt, stellen den einfachsten Fall des Experimentes dar; sie



lassen ersehen, dass die Erklärung der oben erwähnten Erscheinungen im Sekret der Prostata zu suchen ist.

Was ist nun aber das Wesen dieses „X“, welches uns gegenwärtig interessiert?

Wenn wir die Spermatozoen von der Samenflüssigkeit mittels der Centrifuge absondern, sodann bis zum Siedepunkt des Wassers erwärmen, so verliert das derart bearbeitete Sekret der Prostata merklich von seinen spezifischen Eigenschaften: 1. die Bewegungsenergie der Spermatozoen zu erhöhen (s. auch Wischnewsky) und 2. ihre Lebensdauer zu verkürzen. Werden die Spermatozoen aus der Epididymis testis eines Hundes in dieses Milieu versetzt, so bewegen sie sich ungefähr in der Weise, wie das in den Salzlösungen beobachtet wird; sie behalten auch ihre Bewegungsfähigkeit längere Zeit hindurch, als in einem nicht abgekochten Sperma. Bei unseren Experimenten betrug diese Differenz nicht weniger als 24 Stunden. Die Erwärmung bis zu 55, 56, 58° C. hat keine bemerkenswerten Resultate ergeben. Unwillkürlich möchte man an eine fermentative Wirkung des oder der Bestandteile denken, welche die Eigenschaften des Sekretes der Prostata bestimmen — andererseits wäre es auch möglich, dass die geringere Lebensdauer der Spermatozoen im Sekret der accessorischen Geschlechtsdrüsen durch eine übermässige Anspannung der Bewegungsenergie bedingt wird, welche letztere sich infolgedessen eher abnutzt, um schliesslich ganz zu erlöschen. Darin kann man eine zweckmässige Anpassung erblicken: es wird die Befruchtung des Eies durch die frisch abgesonderten Spermatozoen gesichert.

Unsere Ergebnisse stimmen nicht überein mit den Folgerungen Hirokawas, welcher dem Sekret der Prostata die Bedeutung einer Substanz zuerkennt, welche die Lebensfähigkeit der Spermatozoen aufrecht erhält, und die Erklärung dieser Erscheinung in einem bestimmten Prozentsatz an Alkali sucht. Wir können den Experimenten Hirokawas schon aus dem Grunde keine grundlegende Bedeutung zuerkennen, weil die Sekrete, die bei der Sektion der präparierten prostatistischen Drüse einer Ratte gesammelt wurden und zu den Experimenten dienten — kaum für die Sekrete gehalten werden dürfen, welche in dem normalen Sperma sich befinden. Nur diese aber können für uns in diesem Falle von Interesse sein. Wischnewsky hat in seiner Unter-



suchung gezeigt, in welchem Maße diese Methodik der Gewinnung des Saftes der Prostata unzuverlässig ist, und welche sich einander widersprechenden Ergebnisse sie mit sich bringt.

Was nun die grössere Lebensdauer der Spermatozoen einer Ratte in einem alkalischen Milieu anbelangt, im Vergleich mit derselben in einem neutralen Milieu, — so haben zweifellos die Versuche Hirokawas diese Behauptung bewiesen.

Dazu halte ich für nötig, hinzuzufügen, dass bis jetzt bei der Frage über die Beweglichkeit der Spermatozoen aus der Epididymis die Meinungen nicht selten auseinander gehen. Dies erklärt sich einerseits daraus, dass in Präparaten mit solchen Spermatozoen die Bewegung in der Regel nur an den Rändern bemerkbar ist, welche an der Höhlung der Vertiefung des Glases liegen — andererseits aber erklärt es sich daraus, dass solche Spermatozoen, besonders die des Ochsen, des Schweines, sich nicht gleich in Bewegung setzen, sondern erst nach einiger Zeit. (Die Erwärmung beschleunigt das Erscheinen der Bewegung.) Diese Tatsache wurde wiederholt von mir und auch von Herrn Metalnikoff beobachtet. Bei dem Hunde beginnen die Bewegungen in der Regel ziemlich schnell. Zur Aufklärung dieser Erscheinung haben wir einstweilen noch keine endgültigen positiven Ergebnisse.

Es ist interessant, dass in Präparaten der Spermatozoen in einer feuchten Kammer, wo die sorgsamste Untersuchung keine Bewegung entdecken konnte, man eine lebhafte Vorwärtsbewegung bemerken konnte, sobald die obere Glasplatte nur etwas gehoben und wieder niedergelegt wurde.

Mit dieser Erscheinung der Belebung der Spermatozoen muss man bei der Untersuchung der Lebensdauer der Spermatozoen rechnen. Wir stellen diese Erscheinung in Zusammenhang mit dem Eindringen von frischer Luft in die feuchte Kammer. Aus demselben Bedürfnis an Gaswechsel erklärt sich scheinbar die oben erwähnte Beweglichkeit der Spermatozoen an den Rändern des Präparates.

---

Auf Grund der oben erwähnten Tatsachen erkennen wir also jetzt an: 1., dass die Hauptrolle des Sekretes der accessorischen Geschlechtsdrüsen ist, als verdünnendes Milieu für die Spermatozoen

zu dienen, wodurch die Spermatozoen aus der Urethra hinausgeleitet und kräftig in die Vagina des Weibchens hineingespritzt werden können; 2., dass wir in dem Sekrete der Prostata Elemente scheinbar fermentativen Charakters haben, durch welche bestimmt werden: a) der höchste Grad der Bewegungsenergie der Spermatozoen, und b) die geringere Lebensdauer derselben im Vergleich zu der Lebensdauer der Spermatozoen ausserhalb des Sekretes der accessorischen Geschlechtsdrüsen.

## Literarisch-kritische Rundschau.

### The Sex Chromosomes.

Edmund B. Wilson.

The problem of sex-determination has been examined by three principal methods, (1) by experiments on the influence of external conditions as affecting the germ, (2) by experiments on the heredity of sex and of sex-limited characters, (3) by microscopical examination of the germ-cells. With reference to the third of these categories, at the invitation of Professor O. Hertwig, I will here offer a review of my "Studies on Chromosomes" and other papers on the subject, published at intervals during the past six years. It would hardly be possible to present such a review without including the works of many others, and especially those of Mc Clung and of Stevens; but by reason of lack of space no attempt will be made to give a complete account of the literature. My own studies were in the first instance undertaken (1904) in the hope of clearing up some of the perplexing contradictions that had arisen in regard to the relations between the "accessory chromosome" (Mc Clung) and these which had been "called chromatin-nucleoli" (Montgomery) in the Hemiptera. These are briefly considered on a following page. I will here confine the review mainly to the conclusions reached by the work of Mc Clung, Stevens, myself and others, regarding the called "sex chromosomes", "heterochromosomes" or "idiochromosomes".<sup>1)</sup>

The essential result of these researches may be summed up in a few words. They have established the existence of a visible difference between the sexes in respect to these chromosomes, and have shown that it is traceable to a corresponding difference in the nuclei of the gametes of one sex or the other. In one

<sup>1)</sup> The term "heterochromosome", proposed by Montgomery (1904) is now rather widely employed, despite the fact that it has been abandoned by its author (1906). This latter fact, and the additional one that the word was applied to other forms of chromosomes (the "m-chromosomes" of Hemiptera) that are of quite different nature, render its continued use of doubtful expediency. My own term "idiochromosome" is perhaps less open to objection; but I now see no reason why these chromosomes should not be called "sex-chromosomes", even though we do not yet know precisely what is their causal relation with sex.

group (represented by certain air-breathing arthropods, nematodes and vertebrates) there are two kinds of spermatozoa and but one kind of egg. In a second group (sea-urchins) this relation is reversed, there being two kinds of eggs and but one kind of spermatozoa. In both groups, accordingly, one sex may be characterized as "digametic", the other as "homogametic" (Wilson, 1910a). The relations prove that the two kinds of gametes formed in the digametic sex produce, respectively, males and females upon union with gametes of the opposite sex. In the process of maturation the two kinds of gametes are separated by one of the maturation-divisions. They are therefore equal in number; and from this follows the general law of the numerical equality of the sexes. The review which follows relates primarily to those cases in which the male is the digametic sex, which alone, with a single exception, have thus far been cytologically analyzed.

The simplest type of sex-chromosome was first discovered by Henking (1891) in *Pyrrhocoris*, where it is in the male a

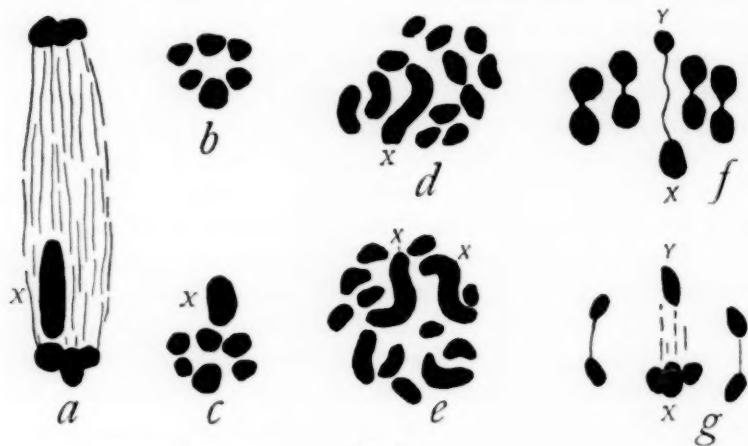


Fig. 1.

single chromosome which passes undivided to one pole in one of the spermatocyte-divisions, and hence enters but half the spermatozoa. This was first confirmed in my laboratory by Paulmier (1899) in *Anasa*, afterwards by Montgomery in *Protenor* (1901) and by Sinéty (1901) Mc Clung (1902) and Sutton (1902) in

certain Orthoptera; but Mc Clung alone suspected its significance. This chromosome is the "special", "accessory", "odd" or "heterotropic" chromosome, afterwards called by Montgomery (1906) the "monosome". I shall hereafter call it the "X-chromosome". Mc Clung advanced the hypothesis that this chromosome is a sex-determining element, specifically a male-determinant, and assumed that eggs fertilized by spermatozoa in which it is present produce males; but his hypothesis was based only upon arguments from analogy, since nothing was known of the conditions in the female. As the sequel showed, this particular assumption regarding the relation of the X-chromosome to sex was the reverse of the truth; but a consistent interpretation of the facts was at that time impossible, owing to the confused and contradictory state of the literature.

The decisive evidence in regard to this question was first produced by independent investigations upon Hemiptera and Coleoptera by Miss Stevens and myself in 1905/1906. My own work (Studies II, III) proved in case of several Hemiptera of the same type as *Pyrrhocoris* (*Protenor*, *Anasa*, *Alydus*, *Harmostes*) that the sexes differ in that the somatic or diploid nuclei of the male contain one chromosome fewer than those of the female; further, that this difference is owing to the presence of but one X-chromosome in the male while two are present in the female. Of the latter fact no doubt is left by the case (among others now known) of *Protenor*, where the X-chromosome is the largest of all the chromosomes; and I afterwards showed (1909a, 1909d) that the same is true of *Pyrrhocoris*.

In these cases it may unmistakably be seen that the male uniformly contains but one of these chromosomes, the female two (Fig. 1). In respect to this chromosome, therefore, the composition of the female is XX and that of the male X, the sexes being otherwise identical. This can only mean that eggs fertilized by spermatozoa containing X produce females, by those lacking X, males. For, in the female, upon reduction of the diploid chromosome-groups to haploid (in maturation) each egg must receive one X, while in the male but half the gametes receive this chromosome. The recent studies of Morrill (1910) upon several genera of Hemiptera (*Protenor*, *Anasa*, *Chelinidea*, *Archimerus*), made in my laboratory, prove that this conclusion regarding maturation in the female

accords with the facts. Obviously, therefore, the female or the male condition of the zygote will be established according to the kind of spermatozoon which enters the egg. The alternative is to suppose that the number and the size-relations of the chromosomes in the zygote have no relation to those of the gamete-nuclei; but this is opposed by so great a body of experimental evidence as to be in the highest degree improbable.

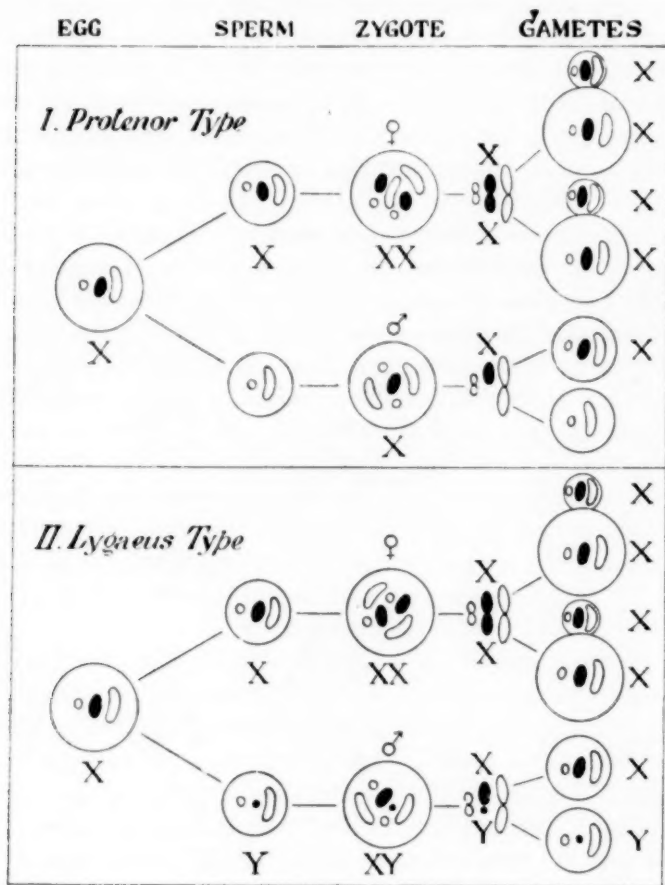


Fig. 2.

In its detail, the conclusion thus reached is the reverse of Mc Clung's assumption, but nevertheless proves his hypothesis to have been correct in principle. That the spermatogonial number



is odd in some insects of this type had previously been determined by several observers (Sinéty, Montgomery, Sutton, Mc Clung); but its significance was obscured because some observers had described the number as even in other species of the same type (Henking, Paulmier and even Montgomery) while practically nothing was known of the conditions in the female.

In the mean time (1905a) I discovered a second type of dimorphism of the spermatozoa in several genera of Hemiptera (Lygaeus, Coenus, Euschistus, Brochymena); and a similar type was independently found at the same time by Miss Stevens in one of the Coleoptera (Tenebrio). In these forms the male contains in addition to the X-chromosome a characteristic smaller chromosome which I called the "small idiochromosome", later the "Y-chromosome" (1909c). In maturation, X and Y play the part of synaptic mates, and pass to opposite poles in one spermatocyte-division, so that half the spermatozoa receive X and half Y. Stevens (1905), followed by myself (1905b, c, 1906) discovered that in this type, the female contains two X's in place of X and Y. The two sexes, accordingly, contain the same total number of chromosomes, but nevertheless differ as characteristically as in the first type, the female composition being XX and the male XY. There is here double evidence that males or females are produced according to the kind of spermatozoon that enters the egg. For, on the one hand, the Y-chromosome, readily distinguishable by its small size, must be derived from the Y-class of spermatozoon, and it is confined to the males. On the other hand, the relations of the X-chromosomes are the same as in the first type, and justify the corresponding conclusion regarding the X-class of spermatozoa.

We may therefore accept the following formulas for sex-production in the two respective types of these animals:

- |                  |   |                              |               |
|------------------|---|------------------------------|---------------|
| I. Protenor Type | { | a) Egg X + Spermatozoon X    | = XX (Female) |
|                  |   | b) Egg X + Spermatozoon no X | = X (Male)    |
| II. Lygaeus Type | { | a) Egg X + Spermatozoon X    | = XX (Female) |
|                  |   | b) Egg X + Spermatozoon Y    | = XY (Male).  |

If Y be supposed to disappear, the second type becomes identical with the first. It is almost certain that such has been

the actual origin of the first type; for I was able to show (Studies I—III) that in different species of Hemiptera a series of gradations exists between forms in which Y is nearly as large as X (Mineus, *Nezara hilaris*) and those in which it is very small (*Lygaeus*, *Nezara viridula*, etc.). Its final disappearance would leave X without a synaptic mate as an odd or unpaired chromosome. These relations will be made clear from Figs. 1—3.

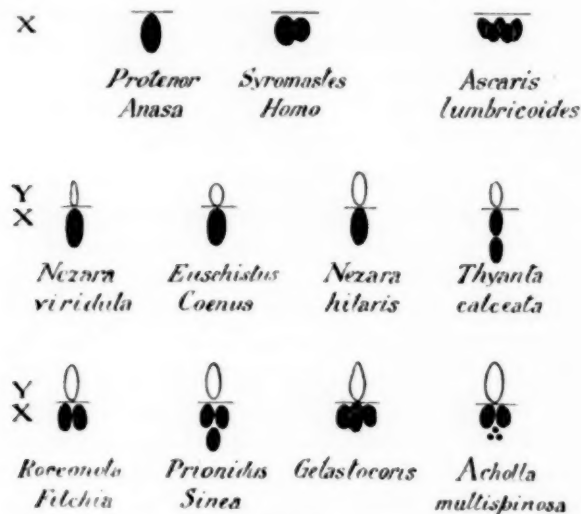


Fig. 3.

Essentially similar relations between the gametes and sex-production have since been determined in many other species of Hemiptera (Wilson, Stevens, Boring, Montgomery, Payne, Morrill), in Coleoptera and Diptera (Stevens), Odonata (Lefevre and Mc Gill) and Orthoptera (Wassilieff, Gutherz, Jordan, Davis, Morse), more recently in the nematodes *Heterakis* (Boveri and Gulick) and *Ascaris* (Boring, Boveri, Edwards). Conditions have now been made known that are more complicated, but in principle identical with the foregoing, in which the X-chromosome is double or multiple. Thus arises a compound "X-element" consisting of several components (Fig. 3); but in respect to sex-production this group acts as a unit, and in all cases that have been fully worked out shows the same relations to sex as when it is a single chromosome. The compound

X-element may or may not be accompanied by a Y-chromosome. Examples of the second case are: *Syromastes*, where the X-element consists of two unequal components (Gross, Wilson); *Phylloxera*, where there are two unequal components, sometimes united, sometimes separate (Morgan); *Agalena*, with two equal components (Wallace); and *Ascaris*, where there are no less than five components (Edwards). Examples of the second case (Y present) are *Fitchia*, *Rocconota*, *Conorhinus* (Payne), *Thyanta calceata* (Wilson), with two X-components; *Sinea* and *Prionidus* with three X-components (Payne); *Gelastocoris*, with four components (Payne); and, most remarkable of all, *Acholla multispinosa*, where X constantly consists of five components, two large and three very small (Payne).

In all these cases (with the partial exception of *Phylloxera*) the remarkable fact is that the X-components are quite separate in the diploid chromosome-groups, but in the maturation of the male become associated in a coherent group which passes as a unit to one pole, so as to enter but half the spermatozoa. In all, again, the female diploid groups are found to contain two such X-groups, the male but one — a fact rendered certain, not only by the total number of chromosomes, but also in some cases by the characteristic size of the X-components. It results from this that the number of chromosomes in the female may exceed that of the male by two (*Syromastes*), three (*Gelastocoris*), four (*Acholla*), or even five (*Ascaris lumbricoides*); but all these cases conform to the formulas already given, namely,  $XX = \text{Female}$ , and  $XY$  (or  $X$ ) = Male. This will be made clear from the diagram, Fig. 4.

I have thus far cited only cases in which the conditions in both sexes are known; but the same relations no doubt hold true in many other species where the male is known to be digametic but the female condition has not yet been determined. Among the most interesting of these is the case of man, where Guyer (1910) has recently discovered a double X-element closely similar to that of *Syromastes*. I think it probable, however, that cases will be found — perhaps many cases — in which a sexual dimorphism of the gametes exists in a physiological sense but is not visibly expressed in the chromosomes. I myself believed (Studies I, III, IV) that I had found two such cases in the

Hemiptera (*Nezara hilaris*, *Oncopeltus fasciatus*); but further study has proved (1910b, 1911) that in the case of *Nezara* I was mistaken, while in case of *Oncopeltus* I am not yet prepared to express a final opinion.

In all of the foregoing cases the male is the digametic sex and the female is homogametic. Thus far but a single case of the reverse condition has cytologically been made known — that of the sea-urchins *Sphaerechinus* and *Echinus*, which have recently been carefully studied by Baltzer (1909). Here a study of the fertilization-stages shows that all the sperm-nuclei are alike, while the eggs are of two classes, one containing a characteristic chromosome "F" which is never present in the sperm-nuclei and is replaced in the other class of egg by a chromosome of ordinary type. Eggs containing "F" must produce females, since this chromosome is never present in the spermatozoa. The male is therefore homogametic, the female digametic; but as regards sex-production the result is the same as in the first case.

























	<i>Fitchia</i> <i>Thyanta</i>	<i>Sinea</i> <i>Prionidus</i>	<i>Gelasocoris</i>	<i>Acholla</i> <i>multispinosa</i>	<i>Homo</i> <i>Syrnastus</i>	<i>Ascaris</i> <i>Lumbricoides</i>	
<i>Differential</i> <i>Division</i> <i>in the Male</i>							<i>Y class</i>
<i>Maturation</i> <i>Division</i> <i>in the Female</i>							<i>X class</i> <i>X class</i>
<i>Diploid</i> <i>Nuclei</i> <i>Male</i>							<i>Sperm Y</i> <i>+ Egg X</i>
<i>Diploid</i> <i>Nuclei</i> <i>Female</i>							<i>Sperm X</i> <i>+ Egg X</i>

Fig. 4.

The final confirmation of the foregoing conclusions is given by the important discoveries of Morgan (1909), von Baehr (1909) and Stevens (1909b) in the phylloxerans and aphids, where all the fertilized eggs produce females. These discoveries prove that in these animals functional spermatozoa are produced only from those spermatids which receive the X-chromosome, while the others are rudimentary and degenerate. Only the

X-class of spermatozoa are therefore formed, and all the fertilized eggs accordingly produce females. This is certainly a brilliant confirmation of the results obtained with the ordinary forms; and perhaps it gives a key to the variations of the sex ratios observed in different species.

I have passed over many interesting details, one of which must be touched upon because it has caused much confusion in the literature; and it well illustrates the obfuscation that may result from a failure to distinguish between a constant and essential relation and the secondary phenomena by which it may be accompanied. This is the fact, first discovered by Henking, that the X-chromosome (also the Y, when present) usually remains throughout the growth-period of the spermatocytes in a compact, nucleolus-like condition, as a "chromosome-nucleolus". Out of this grew the erroneous notion that the same behavior characterizes these chromosomes in the "rest" stages of the spermatogonial and other diploid nuclei.

Though this may be true in some cases, it is certainly not a general characteristic of the sex-chromosomes. This is proved by study of the spermatogonial nuclei in many species, and also by study of the embryonic somatic nuclei of both sexes. Morrill (1910) has recently made in my laboratory a careful examination of these nuclei in several genera of Hemiptera (*Protenor*, *Anasa*, *Archimerus*, *Chelinidea*). At all stages the characteristic sexual differences of the chromosome-groups are clearly apparent, so that the sex of the embryo may readily be determined, even in the earliest stages of cleavage. The X-chromosome of the male is, however, not to be seen in any of the "resting" nuclei, and does not assume the nucleolus-like condition until the spermatocytes are formed. The same is true of the X-chromosomes in the female diploid nuclei. In the growth-period of the oocytes, which I earlier examined (1905, 1906), I was unable to find a chromosome-nucleolus in certain genera (*Euschistus*, *Alydus*, and others), and this has since been confirmed by Foot and Strobell (1909b) in *Euschistus*. On the other hand, several observers (Gutherz, Stevens, Winiwarter and Saintmont, Buchner) describe in certain forms a nucleolus-like body in these cells, which they suggest or believe to be comparable to that seen in the spermatocytes. This question therefore remains

open; but the recent history of the subject shows, I think, that to identify any chromatic nucleolus-like body as a sex-chromosome, in the oocytes or elsewhere, without actually following out its whole history, may readily lead to quite erroneous conclusions.

A confusion by some observers between the X-chromosome and an ordinary nucleolus is responsible for the surmise, made by certain writers, that the former is not a "true" chromosome. This is contradicted by the fact that in the embryonic nuclei, and throughout the greater part of the life of the organism, the sex-chromosomes do not differ in behavior in any way from the others. Their peculiar behavior in the spermatocytes is a remarkable and no doubt significant fact; but it gives no ground whatever for regarding them as anything other than true chromosomes. There are, indeed, many well known cases in which all the chromosomes are condensed into a single nucleolus-like "karyosphere" in the resting nuclei; and this is now known to occur even in the growth-period of the spermatocytes in certain tracheates (Myriapoda, Coleoptera, Hemiptera), though this is exceptional.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Without attempting to trace in all its detail the devious history of views relating to the chromosome-nucleoli, I will briefly indicate in what way the entanglement of the subject arose. The first observers who positively recognized that the chromatic "nucleolus" of the spermatocyte growth-period in insects is a true chromosome were Montgomery (1898) in *Pentatoma* (*Euschistus*) and McClung (1899) in *Xiphidium*. The subsequent difficulties first grew out of a confusion on the part of Paulmier and Montgomery between the sex-chromosomes of the Hemiptera and certain others of quite different nature (the "m-chromosomes"). In his original paper on *Anasa*, Paulmier (1899) reached the erroneous conclusion that the chromosome-nucleolus of the growth-period (which he correctly identified with the X-chromosome of the spermatocyte-divisions) was a bivalent body, formed by union of two very small spermatogonial chromosomes (the m-chromosomes); and the latter he believed to persist in the "rest stages" of the spermatogonial nuclei in the form of two small nucleolus-like bodies. In this error he was followed by Montgomery (1901), later by Gross (1904), both of whom were thus led to additional misleading conclusions. Montgomery concluded that the m-chromosomes were of the same nature as the unequal "chromatin-nucleoli" of the Pentatomidae (now known to be the XY pair) and subsequently included both, as "diplosomes", among his "heterochromosomes" (1904), later called "allosomes" (1906). The "heterochromosomes" in general were characterized as those "which preserve to great extent their compact form during the whole growth-period, and during the rest



In turning to the more theoretical side of the question, it should be remarked that the observed relations of the X- and Y-chromosomes to sex are not theories but facts. The interpretation to be placed upon these facts from the standpoint of sex-determination is a distinct question, and at present it is admittedly a theoretical one.

The force of the experimental evidence has now become irresistible that sex-determination must be treated as a form of heredity; and evidently the cytological facts provide a good basis for its analysis. Mendel suggested that sex may be inherited in a manner similar to that which he had discovered in other characters; and the same view was later developed by Bateson, Strasburger, Castle and many others. The interesting experiments of Correns on higher plants, and of other observers upon sex-limited heredity, render it nearly certain that the heredity of sex is closely analogous to that which appears when a heterozygous form (DR) is crossed with a homozygous recessive (RR) a cross which, like the sexual one, reproduces the two parental stages of the spermatogonia, and which may thus "be followed from generation to generation without, in the Hemiptera, undergoing those profound changes which characterize the other chromosomes after a mitosis" (1904, p. 146). He failed to perceive the true relation of the XY pair to the odd or unpaired X-chromosome, and thus reached confused results regarding the large chromatic nucleolus of the growth-period. In Protenor he correctly identified the latter with the X-chromosome of the spermatogonia; but in other species of the same type (*Alydus*, *Harmostes*, *Anasa*) he still followed Paulmiers erroneous view that it arose from the m-chromosomes. He therefore concluded (1901, 1905) that in these species the unpaired X-chromosome was not a "heterochromosome". On one point, however, his conclusions were consistent, namely, that in none of these forms does the unpaired X-chromosome appear as a chromosome-nucleolus in the spermatogonia. Nevertheless, even in his last general review (1906) he still maintained that the unequal "diplosoemes" (XY pair) are of the same nature as the m-chromosomes, and probably represent a modification of the latter (p. 143); and further, that the retention of a compact form in the "rest stages" of the spermatogonia is characteristic of "many of them" (p. 146).

In the mean time, Sinéty (1901), Mc Clung (1900, 1902) and Sutton (1900, 1902) had reached correct conclusions regarding the chromosome-nucleolus of the growth-period in Orthopteran spermatocytes, recognizing its identity with the univalent "special", "accessory" or X-chromosome, and its failure to appear as a chromosome-nucleolus in the spermatogonial nuclei. Mc Clung, it is true, in his first paper on the accessory chromosome

forms in equal numbers. Further, it now seems certain that in sex-limited heredity — such as appears in the heredity of the color-pattern in *Abraxas* (Doncaster and Raynor), of color-blindness in man, or of eye-color in *Drosophila* (Morgan) — these somatic characters are linked with a sex-determining factor in respect to which one sex is homozygous, the other heterozygous. The facts also show that in some of these cases the heterozygous sex is the female (*Abraxas*, Plymouth Rock fowls), in others the male (*Bryonia*, *Drosophila*). This is precisely parallel to what is revealed by the cytological evidence; for what I have called the "homogametic" and the "digametic" sexes obviously correspond respectively to the homozygous and the heterozygous conditions.

It is possible to maintain, as some writers have done, that the sex-chromosomes are not a determining cause but only an accompaniment of sex. I do not myself consider them as sex-determinants in any exclusive sense. I do regard them as one link — probably an essential one — in a chain of factors by which sex is determined and inherited; and since they are the most accessible and obvious of these factors, we may for purposes

---

(1899) described and figured this chromosome as a compact body in the resting "spermatogonial" nuclei; but the cells thus designated were no doubt early spermatocytes, as he has himself since recognized.

My first and second "Studies" (1905), supplemented by the following three (1906, 1909) established the following facts in the Hemiptera.

1. That the single large chromatic "nucleolus" of the growth-period in species having an unpaired X-chromosome does not arise from the m-chromosomes, but from a single larger spermatogonial chromosome. It is therefore univalent, as in Orthoptera.

2. That this chromosome-nucleolus is identical with the "heterotropic" chromosome (X-chromosome) of the spermatocyte-divisions.

3. That the m-chromosomes are of quite different nature from Montgomery's unequal "chromatin-nucleoli" or "unequal diplosomes", since they differ widely in behavior from the latter, and may co-exist with them in the same species (*Metapodius*).

4. That the unequal "chromatin-nucleoli" are an XY pair, of which the larger member is the homologue of the odd or unpaired X-chromosome.

5. That the sexes are identical in respect to all the chromosomes (including the m-chromosomes) excepting X and Y, which show the characteristic differences that have been reviewed in the foregoing text.

As regards the "resting" spermatogonial nuclei, there is no *a priori* reason why the nucleoli that are often seen in them should not, in some cases, be the sex-chromosomes. Thus far, however, I have been unable to

of analysis confine our attention to them. Here again I will consider primarily cases in which the male is digametic.

In my third "Study" (1906) I outlined two alternative possible interpretations of these cases. One of them assumed two kinds of sex-chromosomes, a female-determining and a male-determining, in accordance with the then prevailing view of Mendelian allelomorphism. The other assumed a purely quantitative relation of the sex-chromosomes, in respect to their degree of activity, or their total mass, or both. At that time I did not choose between these alternatives, but only analyzed the logical consequences of both. But already in my first preliminary paper (1905 c) I expressed the opinion that "the differences between eggs and spermatozoa is primarily due to differences of degree or intensity, rather than of kind, in the activity of the chromosome-groups in the two sexes"; and that "the primary factor in the differentiation of the germ-cells (i. e., of the sexes) may be a matter of metabolism". This view was strengthened as my work proceeded, and I gradually became convinced that the second or quantitative alternative was more in accordance with the facts (see 1909 a, 1910 a).

find any satisfactory evidence that such is the case in any of the Hemiptera I have examined.

Of more recent observations in this field I will refer only to Buchner's discovery (1909) of an "accessory body" in the oogonia and oocytes of *Gryllus*, which he believes to be comparable to an accessory chromosome. This is supposed to invalidate my conclusions regarding the relation of this chromosome to sex in other forms. In the oogonial divisions this body passes to one pole like Giardina's chromatin-ring in *Dytiscus*, to which it is no doubt comparable. In the "bouquet-stage" of the oocytes appears a condensed "accessory body" that takes part in the general polarization of the chromosomes, as does the accessory chromosome of the male, and is for this reason forthwith identified by Buchner as an "accessory chromosome". The "accessory body" of the oogonial divisions cannot be an accessory chromosome, or X-chromosome; for Gutherz (1910) has shown that the two X-chromosomes, characteristic of the female, are both present in the equatorial plates of the dividing oogonia, in addition to the "accessory body", which lies outside the equatorial plate. As to the "accessory body" of the bouquet-stage, there is nothing to show whether this is or is not the X-chromosome nucleolus. In the latter case it should, of course, be a bivalent body. I will own to some admiration for the ingenuity that can discover in either case the slightest logical grounds for taking issue with my conclusions.

Some of the difficulties of the first alternative are as follows. In insects where the female is homogametic, and which follow the formulas:

$$\left. \begin{array}{l} \text{a) Egg X + Spermatozoon X} = \text{XX (Female)} \\ \text{b) Egg X + Spermatozoon no X} = \text{X (Male)} \end{array} \right\} \text{it is clear}$$

that if the sex-chromosomes be specifically male and female determinants, the X-chromosome of the male must be a male-determinant (X ♂). It is equally clear from Formula b that in fertilization this chromosome is derived from the egg, not from the sperm.

Upon the introduction of this chromosome into the egg, however, the product is a female (Formula a). We must therefore assume that in this case the X-chromosome of the egg is a dominant female-determinant (X ♀). The female formula thus becomes X ♀ (X ♂) and the male X ♂. Under this view the Y-chromosome (if present) was assumed to represent a recessive female determinant (both sexes being heterozygous for sex); and its frequent reduction or final disappearance were ascribed to its invariably recessive character.

Of the many difficulties which this interpretation involves, I will indicate three principal ones.

1. The X ♂ spermatozoa must fertilize only the X ♀ eggs and vice versa; for the condition X ♂ X ♂ does not exist. Such "selective fertilization" has always seemed to me improbable.

2. The female is thus rendered heterozygous like the male; but in case of the Diptera — a group which shows the same cytological relations (Stevens, 1908, 1910a) as the Hemiptera or the Coleoptera — Morgan's experiments on *Drosophila* (1910) prove the female to be in fact homozygous.

3. In the bee, all unfertilized eggs (reduction having taken place) produce males, fertilized eggs females. All the mature eggs must therefore bear the male character (X ♂), and the female character (X ♀) must be introduced by the spermatozoon — a double contradiction. We might assume with Beard that there are two kinds of eggs, of which only one (the X ♀ class) are capable of fertilization; but of this there is no evidence, and such an assumption seems to be excluded by the observations of Maupas and Whitney on rotifers (in which the sexual relations are the same as in the bee).

In view of these and other difficulties I long since became convinced that some form of the second or quantitative inter-

pretation is more likely to be correct. In my first outline of this interpretation (Study III) I endeavored to account for both the X- and the Y-chromosomes by assuming them to differ in degree of activity, the X-chromosome being supposed to consist of a less active chromatin than the X.

"Under this assumption the facts might receive a general formulation in the statement that the association of two more active chromosomes of this class produces a female, while the association of a more active and a less active one (or the absence of the latter) produces a male. Reduction of the less active member to form a small idiochromosome would introduce a quantitative difference of chromatin as well as qualitative one.<sup>1)</sup> Its complete disappearance in the male, leaving only the active member as the heterotropic chromosome, would reduce the difference to a merely quantitative one" (1906).

This differs from all earlier quantitative conceptions of sex-determination (such as those of Morgan or of R. Hertwig) in ascribing the relation to the specific chromatin of a particular pair of chromosomes. It was adopted by Morgan in his *Experimental Zoology* (1907), but with some limitation; for he restricted the quantitative relation to chromatin mass, ascribing the result of fertilization to "the greater amount of chromatin brought into the egg with the accessory" (p. 405). This assumption was included in my own hypothesis, as the foregoing citation shows; but I went a step farther in the attempt to explain also cases in which no difference of total mass appears between X and Y, or between the sexes.<sup>2)</sup> Morgan argued that in such cases the quantitative factor disappears. It is clear, however, that this argument does not hold if any difference of substance exists between X and Y. My own hypothesis postulated such a difference, and one that is still quantitative in a physiological sense; but even if the difference be qualitative (as I now incline to think it is) the quantitative mass-relation of the X-chromatin evidently still holds true.

<sup>1)</sup> The word "qualitative" was here not well chosen. However, both this passage in itself and the preceding context make it clear that it was meant to indicate only a difference of relative activity. The result is the same if an actual qualitative difference between X and Y be assumed.

<sup>2)</sup> Cf. the foregoing remarks at p. 6.

It is, however, also clear, that the factor represented by the Y-chromosome is not indispensable, for sex-production is not affected by its absence. In my later discussions, accordingly, I found it simpler to confine the statement to the quantitative mass-relation of the X-chromosomes, leaving Y out of account. If, in cases where the female is homogametic, we assume simply that XX stands for the female condition and X for the male, the difficulties mentioned under the first interpretation disappear.

"In ordinary sexual reproduction all the unfertilized eggs should, after maturation, bear the male tendency, because one X-element is left in the egg after reduction. If capable of parthenogenesis with the reduced or haploid number of chromosomes, such eggs should produce males (as appears to be the case in the bees and ants). If fertilized by a spermatozoon that contains this element, the egg produces a female because of the introduction, not of a dominant 'female tendency' but of a second X-element." (1909 c.)

"Accepting this view, we may designate the female as the plus sex, the male as the minus. In current Mendelian terms, the female *Protenor* or *Anasa* is cytologically 'homozygous', arising by the union of like plus gametes; while the male is 'heterozygous', arising by the union of a plus and a minus gamete, and producing these two classes in equal numbers. To employ a more recent, and perhaps in this case preferable terminology, in respect to the X-element the female is of 'duplex' constitution, the male of 'simplex'." (1910 a.)

These statements of course hold true whether a Y-chromosome be present or absent, and are independent of any particular theory regarding the difference between this element and X. In my last "Study" (1911) the question of the Y-chromosome is again taken up, and a view is adopted that is akin to one suggested by Stevens in 1906. This postulates a true qualitative difference between X and Y, not merely one of degree of activity. Specifically, this view is that the XY pair of the male may be considered to represent (or originally to have been) an ordinary pair of chromosomes (YY pair) with one member of which a specific "X-chromatin" is associated.

"The primary sexual differentiation is thus traceable to a condition of plus or minus in this pair, accompanied by a corre-



sponding difference between the nuclear constitution of the sexes in this respect." This is suggested by many facts, including, 1. the tendency of the X-chromosome in various species to break up into two or more separate components; 2. the conditions in *Ascaris megalocephala*, where the X-chromosome may be either separate or fused with one of the ordinary chromosomes; 3. the regular association between the X-chromosome and one of the ordinary bivalents, discovered by Sinéty (1901) and McClung (1905) in certain Orthoptera. Under this view, the "small idio-chromosome" is the more or less reduced free Y-member of the original pair, while the X-chromosome, its synaptic mate, not only contains the "X-chromatin" but may also contain at least certain constituents of the Y-chromatin.

I have pointed out that this may give a basis for an understanding of sex-limited heredity. It has now become clear that in heredity of this type most of the facts become intelligible under the assumption that the sex-limited character is determined by some factor that is linked with, or contained in, the sex-chromosomes — in the X-chromosome when the male is digametic (Wilson, Morgan), in the synaptic mate of X when the female is digametic (Spillman). In the case of color-blindness, for example, all the facts seem to follow under this assumption if the male be digametic (as Guyer's observations show to be the case in man). For, in fertilization this character will pass with the affected X-chromosome from the male into the female, and from the female into half her offspring of both sexes (Diagram, Fig. 5). Color-blindness, being a recessive character, should therefore appear in neither daughters nor granddaughters, but in half the grandsons, as seems to be actually the case. The same interpretation will apply equally to the heredity of white eye-color in *Drosophila*, as observed by Morgan. My more specific suggestion was that if such sex-limited characters be ascribed to specific Y-constituents that have remained in association with the X-chromatin, a simple physical basis is provided for such a linking of these characters with the sexual ones.

As to the operation of the quantitative factor represented by the X-chromosomes, nothing is really known.

It is hardly to be doubted that the differences between the sexes in respect to the X-element must involve some corresponding

quantitative difference of metabolism. I was thus led to suggest (1905, 1906), "that the same kind of activity that produces a male will, if re-enforced or intensified, produce a female". More recently, "There is a certain temptation in the thought that the

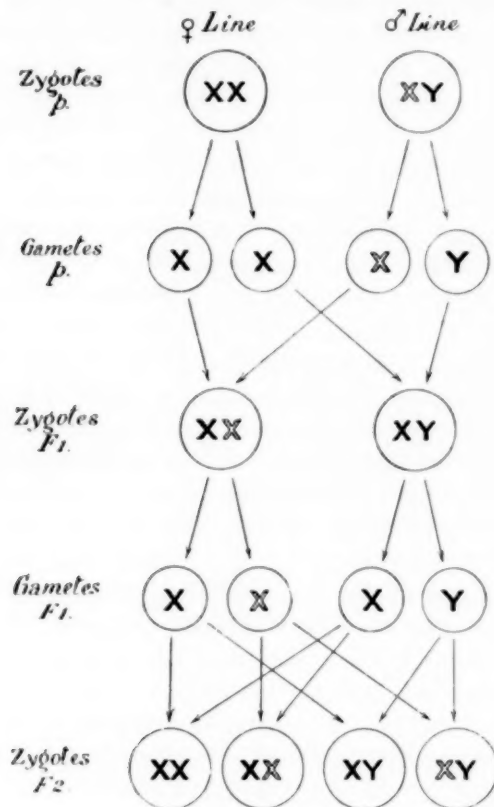


Fig. 5.

sexual differentiation may be rooted in a simple principle of plus and minus that holds true of all sexual organisms, from the lowest to the highest, and may be an expression of a fundamental principle of metabolism" (1910c). The same principle has been adopted by Boveri (1909) and by Goldschmidt (1910). Already in 1904 (before the relation of the sex-chromosomes to sex-production had been determined) the last-named author suggested that the X-chromosome might be a special store-house

of "trophochromatin"; and in a more recent discussion (1910) he develops the idea that sex-production may be determined by the greater or less quantity of a substance that affects the total energy-production of the organism. He thus endeavors to reconcile the cytological discoveries with experimental results that have seemed to show the sex-determining effects of nutritio nor other external agencies.

I am in sympathy with such a conception, but have also earlier pointed out the obvious difficulty (if it really is a difficulty) that the characters of the female can not be regarded as merely an exaggeration or intensification of those of the male. For this reason it seems to me premature to go far beyond the facts actually seen. It is for the present safer to conclude only that development is turned into either the male or the female direction by some specific but unknown action induced by the presence in the zygote of more or less of the specific X-material. Obviously, in cases where the female is the digametic sex we can not assume the female formula to be XX. We may nevertheless still hold to the quantitative principle, ascribing to the female the presence of a specific X-material that is either deficient or wanting in the male. Castle has suggested that in these cases the female may contain one X and the male none; but it remains to be seen whether this correctly expresses the actual facts.

Essentially, the quantitative interpretation accords with the "presence and absence" theory of Mendelian heredity, as Castle first pointed out (1909). The principal difficulty in its way, as Correns has urged (1907) is offered by the phenomena of hermaphroditism — a difficulty of the same nature as is presented by the pied or spotted types of pigmentation in many organisms. This difficulty is, I believe, by no means insuperable; but the question is clearly not yet ready for discussion.

The limits of this review would not permit an adequate discussion of the cytological results in their relation to the effects of external conditions on sex-production. I have always held open the possibility expressed in my third "Study" that "the sex of the fertilized eggs may be only a matter of greater or less pre-disposition, and not an immutable pre-determination". Nevertheless, it can hardly be denied that both the cytological facts and the main weight of the experimental results are now

against the view that the sex of dioecious organisms can be determined by external conditions, despite some results (e. g., those of Russow) that have seemed to give it support. It may be regarded as probable that if external conditions do affect sex it is through the modification of a mechanism that pre-exists in the germ-cells. The true interpretation of such results as have been reached by Professor R. Hertwig, later by Kuschakewitsch (1910) on the influence of delayed fertilization upon the sex of frogs, is not yet apparent; but they do not, I think, stand in any necessary contradiction to the cytological facts determined in other animals.

### Works cited.<sup>1)</sup>

- Baehr, W. B. von: Die Oogenese bei einigen viviparen Aphiden und die Spermatogenese von *Aphis saliceti*. Arch. f. Zellforsch., III, 1, 2.
- Baltzer, F., 1909: Die Chromosomen von *Strongylocentrotus lividus* und *Echinus microtuberculatus*. Ibid., II, 4.
- Boveri, Th., 1909: Über Beziehungen des Chromatins zur Geschlechtsbestimmung. Sitzungsber. d. Phys.-med. Ges. Würzburg, 1908—1909.
- 1909b: Über Geschlechtschromosomen bei Nematoden. Archiv für Zellforschung, IV, 1.
- Buchner, P., 1909: Das accessorische Chromosom in Spermatogenese und Oogenese der Orthoptera etc. Arch. f. Zellforsch., III, 3.
- Castle, W. E., 1909: A Mendelian View of Sex-heredity. Science, N. S., XXIX, 740.
- Correns, C., 1907: Die Bestimmung und Vererbung des Geschlechts. Berlin. Also in Arch. f. Rassen- u. Ges.-Biologie, IV, 6.
- Edwards, C. L., 1910: The Idiochromosomes in *Ascaris megalocephala* and *Ascaris lumbricoides*. Arch. f. Zellforsch., V, 3.
- Foot and Strobell, 1909: The Nucleoli in the Spermatocytes and Germinal Vesicles of *Euchistus variolarius*. Biol. Bull., XVI, 5.
- Goldschmidt, R., 1904: Der Chromidialapparat lebhaft funktionierender Gewebszellen. Zool. Jahrb., Anat. u. Ontog., XXI, 1.
- 1910: Das Problem der Geschlechtsbestimmung. Die Umschau, XVI, 11.
- Gross, J., 1904: Die Spermatogenese von *Syromastes marginatus*. Zool. Jahrb., Anat. u. Ontog., XX.

<sup>1)</sup> This list includes only the titles of works that are directly referred to in the text. Many of the more recent works that have confirmed and extended the earlier results have necessarily been omitted.

- Gutherz, S., 1909: Wird die Annahme einer Beziehung zwischen Heterochromosomen und Geschlechtsbestimmung durch das Studium der Gryllus-Oogenese widerlegt? Sitzungsber. d. Gesellsch. Naturforsch. Freunde, Nr. 9.
- Guyer, M. F., 1910: Accessory Chromosomes in Man. Biol. Bull., XIX, 4.
- Henking, H., 1891: Über Spermatogenese und deren Beziehung zur Eientwicklung bei Pyrrhocoris. Zeitschr. f. wiss. Zool., LI.
- Kuschakewitsch, S., 1910: Die Entwicklungsgeschichte der Keimdrüsen von Rana esculenta. Festschrift zum sechzigsten Geburtstag Richard Hertwigs, II. Jena.
- Mc Clung, C. E., 1899: A peculiar Nuclear Element in the male reproductive Cells of Insects. Biol. Bull., II.
- 1900: The Spermatocyte Divisions of the Acrididae. Sci. Bull., Univ. of Kansas, IX, 1.
- 1902a: The Spermatocyte Divisions of the Locustidae. Ibid., XI, 8.
- 1902b: The Accessory Chromosome. Sex-determinant? Biol. Bull., III, 1, 2.
- 1905: The Chromosome Complex of Orthopteran Spermatocytes. Ibid., IX, 5.
- Montgomery, T. H., 1898: The Spermatogenesis in Pentatoma up to the Formation of the Spermatid. Zool. Jahrb., Anat. u. Ontog., XII.
- 1901: A Study of the Germ Cells of Metazoa. Trans. Am. Phil. Soc., XX.
- 1904: Some Observations and Considerations on the Maturation Phenomena of the Germ Cells. Biol. Bull., VI, 3.
- 1905: The Spermatogenesis of Syrbula and Lycosa, with general Considerations upon chromosome Reduction and the Heterochromosomes. Proc. Acad. Nat. Sci. Philadelphia, Feb.
- 1906a: The Terminology of aberrant Chromosomes and their Behavior in certain Hemiptera. Sci., N. S., XXIII.
- 1906b: Chromosomes in the Spermatogenesis of the Hemiptera Heteroptera. Trans. Am. Phil. Soc., N. S., XXI, 3.
- Morgan, T. H., 1909: A biological and cytological Study of: Sex Determination in Phylloxerans and Aphids: Journ. Exp. Zool., VII, 2.
- 1910: Sex-limited Inheritance in Drosophila. Sci., N. S., XXXII, 812.
- Morrill, C. V., 1910: The Chromosomes in the Ovogenesis, Fertilization and Cleavage of Coreid Hemiptera. Biol. Bull., XIX, 2.
- Paulmier, F., 1899: The Spermatogenesis of Anasa tristis. Journ. Morph., XV, Suppl.
- Payne, F., 1909: Some new Types of Chromosome Distribution and their Relation to Sex. Biol. Bull., XVI, 3, 4.
- 1910: The Chromosomes of Acholla multispinosa. Ibid., XVIII, 4.
- Sinétý, R. de, 1901: Recherches sur la Biologie et l'Anatomie des Phasmes. La Cellule, XIX.
- Stevens, N. M., 1905: Studies in Spermatogenesis, with especial Reference to the "Accessory Chromosome". Carnegie Inst., Washington, Pub. 36.
- 1906a: Studies on Spermatogenesis, II. A comparative Study of the Heterochromosomes in certain Species of Coleoptera, Hemiptera and Lepidoptera, with especial Reference to Sex Determination. Ibid., Pub. 36, Nr. 2.

- 1908: A Study of the Chromosomes of certain Diptera, etc. *Journ. Exp. Zool.*, V, 3.
- 1909a: Further Studies on the Chromosomes of the Coleoptera. *Ibid.*, VI, 1.
- 1909b: An Unpaired Heterochromosome in the Aphids. *Ibid.*, VI, 1.
- 1910a: The Chromosomes in the Germ-cells of *Culex*. *Ibid.*, VIII, 2.
- 1910b: An unequal Pair of Heterochromosomes in *Forficula*. *Ibid.*, VIII, 2.
- Sutton, W. S., 1900: The spermatogonial Divisions of *Brachystola magna*. *Kansas Univ. Quarterly*, IX.
- 1902: On the Morphology of the Chromosome Group in *Brachystola magna*. *Biol. Bull.*, IV.
- 1903: The Chromosomes in Heredity. *Ibid.*
- Wilson, E. B., Studies on Chromosomes, I—VII.
- 1905a: I. The Behavior of the Idiochromosomes in Hemiptera. *Journ. Exp. Zool.*, II, 3.
- 1905b: II. The paired Microchromosomes, Idiochromosomes and heterotropic Chromosomes in Hemiptera. *Ibid.*, II, 4.
- 1906: III. The sexual Differences of the Chromosome Groups in Hemiptera, with some Considerations on the Determination and Heredity of Sex. *Ibid.*, III, 1.
- 1909a: IV. The "accessory" Chromosome in *Syromastes* and *Pyrrhocoris*, with a comparative Review of the Types of sexual Differences of the Chromosome Groups. *Ibid.*, VI, 1.
- 1909b: V. The Chromosomes of *Metapodius*. A Contribution to the Hypothesis of the genetic Continuity of Chromosomes. *Ibid.*, VI, 2.
- 1910: VI. A new Type of Chromosome Combination in *Metapodius*. *Journ. Exp. zool.*, IX, 1.
- 1911 (in Press): VII. A Review of the Chromosomes of *Nezara*, with some more general Considerations. *Journ. Morphology*.
- 1905c: The Chromosomes in Relation to the Determination of Sex. *Science*, N. S., XX, 564.
- 1907: The Case of *Anasa tristis*. *Ibid.*, N. S., XXV, 631.
- 1909c: Recent Researches on the Determination and Heredity of Sex. *Ibid.*, N. S., XXIX, 732.
- 1909d: The female Chromosome Groups in *Syromastes* and *Pyrrhocoris*. *Biol. Bull.*, XVI, 4.
- 1910a: The Chromosomes in Relation to the Determination of Sex. *Science Progress*, IV, 16.
- 1910b: Note on the Chromosomes of *Nezara*. A Correction and Addition. *Ibid.*, XXXI, 803.
- 1910c: Selective Fertilization and the Relation of the Chromosomes to Sex-production. *Ibid.*, N. S., XXXII, 816.



### Explanation of the Text Figures.

- Fig. 1. The sex-chromosomes in *Protenor* (a—e), *Euschistus* (f) and *Gelastocoris* (g). (The figures of *Protenor* and *Gelastocoris* from photographs.) From Wilson, 1909 c.
- a, Side view, anaphase of second spermatocyte-division; b, c, polar views of the sister-groups from such a spindle; d, diploid (spermatogonial) chromosome-group of the male; e, diploid chromosome-group of the female; f, second division of *Euschistus*; g, second divisions of *Gelastocoris* (Payne).
- Fig. 2. Diagram of the relations of the sex-chromosomes (black) to sex-production.
- Fig. 3. Semi-schematic figures of the sex-chromosomes as they appear in the differential division in various genera. X in white, Y in black.
- Fig. 4. Diagram of the relations of the compound X-element to sex-production in various genera. X black, Y with cross-bar, ordinary chromosomes in white. The maturation-divisions of the female are here inferential only, not having been fully worked out in any of these forms.
- Fig. 5. Diagram of the relations of the X-element in successive generations. The X-element in outline is supposed to be responsible for a sex-limited character of the type shown in color-blindness.



# **Chromosomenlängen bei Salamandra, nebst Bemerkungen zur Individualitätstheorie der Chromosomen.**

Von  
**Friedr. Meves in Kiel.**

Hierzu Taf. XI und XII.

Schon seit längerer Zeit war bekannt, dass die Chromosomen verschieden gross bzw. lang sein können. Flemming (1882, S. 236) bemerkt, dass man „zuweilen, aber doch recht ausnahmsweise“ vom Stadium des Muttersterns an einzelne Segmente findet, die viel kürzer sind als alle übrigen. C. Rabl (1885, S. 252) konstatiert für das Spiremstadium, auf welchem nach Flemming (1882, S. 209 und 277) die Chromosomen durchschnittlich gleich lang sein sollten, „dass die Länge der Faden-segmente sehr beträchtlich variiert und in einem und demselben Knäuel Fäden von sehr ungleicher Länge angetroffen werden können“. Weitere Hinweise auf eine verschiedene Länge oder Grösse der Chromosomen finden sich in der älteren Literatur noch mehrfach. Man glaubte aber damals allgemein, dass die Grössendifferenzen zufällige seien. Montgomery (1901) und Sutton (1902) blieb es vorbehalten, festzustellen, dass die verschiedene Grösse der Chromosomen in den verschiedenen Zell-generationen der Spermatogonien von Insekten eine stetig wiederkehrende ist. Sutton hat in den Spermatogonien der Heuschrecke *Brachystola* 22 Chromosomen, 6 kleinere und 16 grössere, gefunden, von denen je zwei immer gleich gross waren. Die Chromosomenpaare in jeder der beiden Gruppen zeigten noch wieder feinere Grössenabstufungen. In den Spermatocyten traten in der Prophase der heterotypischen Teilung elf Chromosomen auf, drei kleinere und acht grössere, welche in ähnlicher Weise wie die Chromosomenpaare der Spermatogonien abgestuft waren.

Die Beobachtungen von Montgomery und Sutton sind von zahlreichen Autoren hauptsächlich bei Wirbellosen bestätigt worden. Ich selbst habe schon seit langem prüfen wollen, ob auch bei *Salamandra maculosa*, demjenigen Tier, welches für unsere Kenntnis der Kernteilung von so fundamentaler Bedeutung gewesen ist, eine Gesetzmässigkeit in der Grösse der Chromosomen

besteht, bin aber erst jetzt dazu gekommen, diese Untersuchung auszuführen.

### Spermatogonien.

Um die Grössen (Längen) der Chromosomen bei den Spermatogonien des Salamanders zu studieren, habe ich mir aus 20  $\mu$  dicken Schnitten,<sup>1)</sup> welche durch den vorderen dünnen, die grossen Spermatogonien enthaltenden Hodenzipfel<sup>2)</sup> der Länge nach hindurch gelegt waren, solche Muttersternfiguren ausgesucht, die sich in Polansicht präsentierten. In derartigen Ansichten kann man bei nicht sehr erheblichem Wechsel der Einstellung sämtliche 24 Chromosomen in ganzer Länge überblicken (Fig. 1—4). Man bemerkt sofort, dass sie eine verschiedene Länge haben. Bei genauerem Zusehen erkennt man, dass unter ihnen regelmässig acht kleinere (in den Figuren schraffiert) vorhanden sind. Zwischen dem grössten dieser acht kleineren Chromosomen und dem kleinsten der übrig bleibenden 16 ist ein erheblicher Grössenunterschied zu konstatieren.

Für genauere Feststellungen ist es erforderlich, Längenmessungen der Chromosomen vorzunehmen. Dabei sind Irrtümer allerdings unvermeidlich. Zunächst ist zu beachten, dass die Chromosomen sich im Lauf der Mitose häufig etwas ungleichmässig verkürzen, so dass Chromosomen von gleichem Volumen unter Umständen verschieden dick und dementsprechend auch verschieden lang sein können. Ferner liegen keineswegs alle Chromosomen auf dem Stadium des Muttersterns genau in der Äquatorialebene; durchweg tun dies wohl nur die Schleifenwinkel, während die Schenkel in den meisten Fällen aus der Äquatorialebene austreten. Hierzu kommt noch, dass die Chromosomen vielfach nicht gerade gestreckt, sondern mehr oder weniger stark gekrümmt sind. In der Zeichnung erscheinen solche Chromosomen perspektivisch verkürzt. Die Messungen an den Figuren werden daher stets mehr oder weniger nur Näherungswerte ergeben.

Die unten mitgeteilten Zahlen habe ich an genauen Kopien der Figuren<sup>3)</sup> mittels eines Zahnradchens gewonnen, welches ich

<sup>1)</sup> An dünneren Schnitten werden gar zu leicht ganze Chromosomen oder Stücke von solchen weggeschnitten.

<sup>2)</sup> Von Tieren, die im Monat Juni getötet waren.

<sup>3)</sup> Die Figuren selbst sind bei ca. zweitausendfacher Vergrösserung mit Hilfe eines Abbeschen Zeichenapparates so genau wie möglich aufgenommen. Bei der lithographischen Reproduktion sind die Grössenverhältnisse

mir nach dem Modell eines käuflichen „Millimeterrädchens“, jedoch erheblich kleiner als ein solches, konstruieren liess; das meinige besitzt 30 Zähne, deren Spitzen nur eine Distanz von je  $\frac{1}{2}$  mm aufweisen.<sup>1)</sup> Dieses Rädchen habe ich, nachdem ich seine Zähne mit Stempelfarbe befeuchtet hatte, auf den Chromosomen abgerollt, indem ich es so genau, als mir möglich war, auf der Mitte derselben entlang führte. Die auf diese Weise erhaltenen Zahlen können auf absolute Richtigkeit keinen Anspruch machen; selbst wenn sie dies könnten, würden sie nach dem eben gesagten nichts anderes als eine Übersetzung der Längenverhältnisse, wie sie die Figuren zeigen, ins arithmetische bei Projektion auf die Zeichenebene darstellen.

Chromosom Nr.	Fig. 1	Fig. 2	Fig. 3	Fig. 4
I	14	14	13	14
II	15	15	14	14
III	20	17	17	16
IV	20	18	19	17
V	20	18	21	18
VI	21	18	21	18
VII	22	20	21	20
VIII	23	21	22	21
IX	29	27	28	28
X	29	28	28	28
XI	31	28	29	28
XII	32	30	30	29
XIII	32	32	32	30
XIV	36	33	34	31
XV	37	34	37	31
XVI	38	34	37	31
XVII	39	34	37	31
XVIII	43	35	37	32
XIX	44	35	38	39
XX	45	36	42	40
XXI	45	39	43	40
XXII	47	40	45	42
XXIII	48	40	46	42
XXIV	52	47	48	43

nicht immer völlig genau wiedergegeben worden, was ich bei einer eventuellen Nachmessung zu beachten bitte.

<sup>1)</sup> Um das Zählen zu erleichtern, ist einer von den 30 Zähnen weggebrochen.

Legen wir nun diese Zahlen unserer Betrachtung zugrunde, so ergibt sich folgendes.

Das längste Chromosom (XXIV) ist in jeder Reihe mehr als dreimal so lang wie das kürzeste (I) und mehr als doppelt so lang wie das VIII. Chromosom.

Bei allen vier Figuren ist ferner der Unterschied zwischen dem VIII. und IX. Chromosom sehr gross, so gross, wie er im allgemeinen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Chromosomen derselben Reihe nicht wieder vorkommt. Die Längendifferenz zwischen Chromosom VIII und IX in den Fig. 1, 2 und 3 beträgt sechs, in Fig. 4 sieben halbe Millimeter. In den Fig. 1 und 3 findet sich ein gleicher Grössenunterschied zwischen zwei aufeinanderfolgenden Chromosomen überhaupt nicht wieder, in Fig. 4 einmal zwischen Chromosom XVIII und XIX (Differenz sieben halbe Millimeter), in Fig. 2 einmal ein stärkerer zwischen Chromosom XXIII und XXIV (Differenz sieben halbe Millimeter).

Andere konstant wiederkehrende Grössenabstufungen als diejenige zwischen Chromosom VIII und IX sind nicht vorhanden.

Das Studium der Befruchtung hat gezeigt, dass von den Chromosomen der ersten Furchungsspindel die eine Hälfte vom väterlichen, die andere vom mütterlichen Vorkern stammt (Van Beneden 1883, S. 403—404). Es liegt daher nahe, anzunehmen, dass auch in jeder Somazelle und ebenso in jeder Urgeschlechtszelle zwei Gruppen von Chromosomen verschiedener Herkunft vorhanden sind und dass jede Gruppe sich aus gleichgrossen Chromosomen zusammensetzt. Demnach müssten in jedem Kern Chromosomenpaare unterschieden werden können. Dahin gehende Beobachtungen sind in der Tat zuerst von Montgomery und Sutton (siehe oben), später von zahlreichen anderen Forschern mitgeteilt worden.

Die Zahlen, welche ich selbst für die Chromosomenlängen in den Spermatogonien des Salamanders erhalten habe, erlauben mir nun zwar nicht diese Angabe zu bestätigen. Die Differenzen zwischen den Chromosomen I und II, III und IV, V und VI usw. bis XXIII und XXIV sind aber andererseits meistens zu gering, die Fehler, die den Zahlen anhaften könnten, zu gross, als dass ich das Vorhandensein von Chromosomenpaaren bei diesem Objekt bestimmt als ausgeschlossen bezeichnen könnte.



Nach Montgomery (1904) und A. und K. E. Schreiner (1906) sollen die Paarlinge auf dem Muttersternstadium in den meisten Fällen nahe beieinander liegen. Suchen wir nun in den Fig. 1—4 die beiden kleinsten Chromosomen (I und II) auf, so finden wir sie in Fig. 2 allerdings nahe beieinander; in den Fig. 3 und 4 liegen sie schon weiter voneinander entfernt, in Fig. 1 sogar auf entgegengesetzten Seiten der Spindel. Auch in bezug auf andere „Paare“ scheint es mir bei meinem Objekt nicht möglich, eine Gesetzmässigkeit in der von den genannten Autoren angenommenen Richtung zu konstatieren.

Wiederholt habe ich beobachtet, dass ein sehr kleines Chromosom im Innern der Spindel zwischen den durchgehenden Fasern derselben gelegen war (Fig. 4). Die Erklärung dafür ist wahrscheinlich in rein mechanischen Verhältnissen zu suchen. Wenn die Mantelfasern sich kontrahieren, werden die Chromosomen, so lange ihre Spalthälften noch nicht getrennt sind, das Bestreben haben, sich zwischen die Zentralspindelfasern hineinzuschieben; dies wird ihnen um so eher gelingen, je kleiner sie sind.

### **Spermatocyten.**

Wenn man die 12 Chromosomen der Spermatocyten gleichzeitig und in ganzer Grösse übersehen will, wählt man am besten Tonnenfiguren der heterotypischen Teilung, welche sich in Seitenansicht präsentieren. Will man Schnittpräparate verwenden, so darf man jedenfalls auch hier nicht unter 20—25  $\mu$  dick schneiden, weil man sonst nicht darauf rechnen kann, intakte Tonnenfiguren aufzufinden. Am besten sind wohl Zupfpräparate geeignet, welche man nach der von Flemming (1887, S. 396) gegebenen Vorschrift herstellt (Zerzupfung der Hodenballen auf dem Objektträger, Fixierung mit schwachem Flemmingschen Gemisch, Färbung mit Safranin). Man hat hier stets ganze Zellen vor sich, welche, weil sie lebend auf die Glasfläche zu liegen kamen, etwas abgeplattet sind. Dadurch wird die Kernfigur, wie Flemming schreibt, „in übersichtlicher Ausdehnung zur Ansicht gebracht“; die Chromosomen liegen nicht so eng wie in den Schnittpräparaten zusammengedrängt.

Die Chromosomen der heterotypischen Teilung weisen bekanntlich besondere Formen auf, durch welche sie sich von

den Chromosomen der somatischen Zellen und der Spermatocyten zweiter Ordnung unterscheiden.

Flemming (1887, S. 409 und ff.) hat sie folgendermassen beschrieben.

Es handelt sich um „vollständig geschlossene Schlingen“, „deren zwei Schenkel an den Polseiten winklig ineinander umbiegen und im Äquator fortlaufend zusammenhängen“. Die Zusammenhangsstellen zeigen vielfach eigentümliche Anschwellungen, welche sich teils als einfache Verdickungen darstellen, teils in Form zweier Knöpfchen, die nach entgegengesetzten Seiten des Fadens vorragen. In denselben Figuren, wo dies an der einen Fadenschlinge vorliegt, finden sich aber an anderen vielfach Unterbrechungen der chromatischen Fäden. Es sind zum Teil wahre Diskontinuitäten des ganzen Fadens, zum Teil ist das Chromatin in einen mehr oder weniger dünnen Strang ausgezogen.

Vielfach findet man „Fäden von Schleifenform, deren einer Schenkel sehr kurz und dabei dick ist und nicht weit vom Pol endigt, während das freie Ende des anderen sich zum Äquator oder selbst über ihn hinaus nach der entgegengesetzten Seite erstreckt“.

„Die kürzeren Schleifenschenkel in der Polargegend liegen hierbei vielfach nach auswärts umgeklappt und aus der Figur herausgeschlagen; auch kommt es wohl vor, dass ein solcher Schenkel auf eine Zeitlang so stark umgebogen wird, dass der Winkel fast ausgeglichen erscheint und der betreffende Schenkel in der Richtung der Spindelfasern am Pol hervorragt.“

„Wenn das eine Schenkelpaar einer Schleife sich im Äquator getrennt hat, das andere dort noch zusammenhaftet, sind oft die schon freigewordenen Schenkel stark verdickt, ebenso die Stellen der noch zusammenhängenden dicht am Äquator, dagegen die polaren Strecken der letzteren Schenkel stark verdünnt.“

Da ein sehr schwer zu entzifferndes Bild entstanden wäre, wenn ich sämtliche 12 Chromosomen in einer Zeichnung zur Darstellung gebracht hätte, habe ich sie auf zwei Figuren (a und b) verteilt. Die eine (a) zeigt die Chromosomen, welche in der Seitenansicht über der Spindel, die andere Figur (b) diejenigen, welche an der unteren Seite derselben liegen (Fig. 5—10).

Bei einer Betrachtung der Figuren erkennt man sofort, dass die 12 Chromosomen sehr verschiedene Grössen innehalten und dass vier Chromosomen (halb so viel wie in den Spermatogonien) vorhanden sind, die sich durch geringeres Volumen auszeichnen (in den Figuren schraffiert).

Messungen haben wegen der grossen Verschiedenheit in der Form der Chromosomen keinen Sinn.

Ich habe übrigens schon 1896 (S. 39) darauf hingewiesen, dass die Chromosomen der heterotypischen Teilung bei Salamandra „recht häufig von ganz verschiedener Grösse sind, so, dass von

den Segmenten einer Mitose das eine nur ein halb oder ein drittel so gross ist als ein anderes“. Zur Erkenntnis der Gesetzmässigkeit zu kommen, war damals für mich kaum möglich, weil ich ausschliesslich Schnitte von  $7\frac{1}{2}$ — $10\ \mu$  Dicke untersucht habe.

### **Somatische Zellen.**

Die Chromosomen gewöhnlicher Gewebszellen des Salamanders sind auf ihre Grösse hin bereits von C. Rabl (1885 und 1906) und Della Valle (1909) näher untersucht worden.

C. Rabl (1906, S. 71) schreibt folgendes: „Wenn wir innerhalb des Epithels oder des Bindegewebes einer Salamanderlarve oder eines entwickelten Tieres eine grössere Zahl von Mitosen des gleichen Stadiums, etwa eine grössere Anzahl von Mutterknäueln oder Muttersternen miteinander vergleichen, so werden wir kaum zwei finden, die einander in jeder Hinsicht gleichen. Bei aller prinzipiellen Übereinstimmung sind Lage und Form der Chromosomen oft recht verschieden. Ganz besonders aber fällt uns ihre ungleiche Länge bei gleicher Dicke auf. Während das eine Mal alle Chromosomen ungefähr gleich lang sind, zeichnet sich ein anderes Mal ein Teil durch auffallende Länge oder Kürze aus. So kann es, wie ich schon vor langer Zeit gezeigt habe, vorkommen, dass von den 24 Chromosomen einer Gewebszelle eines Salamanders acht oder zehn nur den dritten oder vierten Teil der Länge der übrigen haben; ja zuweilen scheint es, dass kaum zwei Chromosomen einer Teilungsfigur von genau gleicher Länge sind.“

Della Valle (1909, S. 109) führt aus, dass bei Erörterungen über gesetzmässige Grössendifferenzen der Chromosomen weder die subjektive Bejahung noch die Verneinung Wert haben, dass die einzige Methode, um die Gesetze der Variabilität zu studieren, vielmehr die biometrische sei. Die Schwierigkeiten, welche der Anwendung dieser Methode auf dem in Rede stehenden Gebiet entgegenständen, seien allerdings enorm, aber, so bedeutend auch auf Grund dieser Schwierigkeiten die Irrtümer sein könnten, das auf diese Weise erhaltene Resultat würde unvergleichlich viel sicherer sein als irgendwelche subjektiven Schlüsse. Nach Feststellungen, welche Della Valle für diejenigen der von ihm studierten Mitosen des Peritoneums gemacht hat, die am besten dafür geeignet waren, kann er versichern, dass konstante Grössendifferenzen in



demjenigen Sinne, wie man sie gegenwärtig versteht, bei den Mitosen des Peritoneums von *Salamandra* nicht angetroffen werden.

Wenn man die Mitosen der gewöhnlichen Gewebszellen des Salamanders studieren will, empfiehlt es sich bekanntlich Membranen oder dünne Bindegewebsfetzen zu benutzen. Mir standen für meine Untersuchung die hinterlassenen Präparate meines Lehrers Flemming zur Verfügung, aus denen ich solche vom parietalen Bauchfell der Salamanderlarve — für Bindegewebszellen — und von Kiemenblättern — für Epithelzellen — ausgewählt habe. Unter den Mitosen der Kiemenepithelien habe ich mir lockere Knäuel oder „Kranzformen“ und Sternformen ausgesucht, welche sich in der Ansicht vom Pol präsentierten. Bei den ausserordentlich stark abgeplatteten Bindegewebszellen des Bauchfells ist man nicht auf diese Stadien allein angewiesen, sondern kann ausserdem die früheren Knäuel heranziehen, in denen die Chromosomen ganz oder nahezu parallel zur Zelloberfläche liegen (Fig. 11—13).

C. Rabl spricht in dem oben zitierten Passus (1906, S. 71) von somatischen Mitosen, bei denen „alle Chromosomen ungefähr gleich lang sind“. Nach meinen Erfahrungen weisen zwar fast stets zwei oder drei, häufig sogar vier oder fünf Chromosomen derselben Teilungsfigur die gleiche Länge auf und noch mehr sind „ungefähr gleich lang“; aber, soviel ich mich erinnern kann, war in fast allen von mir beobachteten Fällen ein erheblicher Grössenunterschied zwischen dem kürzesten und dem längsten Chromosom ohne weiteres zu erkennen.

Für die acht gezeichneten Figuren, welche ausschliesslich deshalb ausgewählt sind, weil sie am leichtesten zu durchblicken waren, ergab die Messung folgende Zahlen.

#### Bindegewebszellen.

Chromosom Nr.	Fig. 11	Fig. 12	Fig. 13	Fig. 14	Fig. 15
I	32	31	26	18	15
II	32	33	29	20	16
III	32	39	34	23	21
IV	38	40	37	23	21
V	38	42	37	23	23
VI	41	46	40	25	23
VII	45	48	46	26	25
VIII	46	52	55	29	27

Chromosom Nr.	Fig. 11	Fig. 12	Fig. 13	Fig. 14	Fig. 15
IX	58	57	56	38	33
X	63	61	60	39	37
XI	66	67	66	39	38
XII	72	74	69	43	40
XIII	78	79	70	45	44
XIV	78	80	73	46	45
XV	83	83	79	47	46
XVI	84	84	85	48	47
XVII	89	88	85	48	47
XVIII	97	92	92	51	49
XIX	98	104	94	52	50
XX	100	104	94	55	53
XXI	100	106	95	57	55
XXII	104	109	101	60	57
XXIII	108	119	106	61	58
XXIV	116	119	114	61	64

**Kiemenepithelien.**

Chromosom Nr.	Fig. 16	Fig. 17	Fig. 18
I	20	17	14
II	22	18	19
III	27	25	20
IV	29	25	22
V	30	25	25
VI	33	25	29
VII	33	29	31
VIII	35	31	31
IX	37	35	37
X	42	38	39
XI	45	39	42
XII	48	42	46
XIII	52	46	46
XIV	56	46	51
XV	57	49	54
XVI	62	49	55
XVII	63	51	55
XVIII	65	56	56
XIX	67	60	56
XX	71	61	56
XXI	72	63	60
XXII	72	64	61
XXIII	77	65	63
XXIV	78	68	64



Aus diesen Zahlen kann man folgendes entnehmen.

Das längste Chromosom (XXIV) ist in allen Fällen ebenso wie in den Spermatogonien mehr als dreimal so lang als das kürzeste (in Fig. 13 und 17 viermal, in Fig. 15 und 18 sogar mehr als viermal) und mehr als doppelt so lang als das VIII.

Die erhebliche Längendifferenz zwischen Chromosomen VIII und IX, welche wir bei den Spermatogonien festgestellt haben, besteht bei den gezeichneten somatischen Zellen nur in der Hälfte der Fälle, nämlich in den Fig. 11, 14, 15 und 18. Sie beträgt in Fig. 11 zwölf, in Fig. 14 neun halbe Millimeter. Solche Grössenabstufungen kommen in Fig. 11 und 14 zwischen zwei Chromosomen nicht wieder vor. In Fig. 15 und 18 differieren Chromosom VIII und IX um sechs halbe Millimeter. Diese Zahl findet sich in Fig. 15 noch einmal zwischen Chromosom XXIII und XXIV; bei Fig. 18 kommt sie zwar in derselben Reihe nicht wieder vor, zweimal aber die Zahl Fünf (zwischen Chromosom I und II und XIII und XIV).

In den Fig. 12, 13, 16 und 17 ist dagegen der Unterschied zwischen zwei aufeinander folgenden Chromosomen an zahlreichen Stellen grösser als derjenige zwischen Chromosom VIII und IX. In Fig. 13 ist dieser letztere überhaupt nur sehr gering (ein halbes Millimeter), ebenso in Fig. 16 (zwei halbe Millimeter); in den Fig. 12 und 17 beträgt er dagegen etwas mehr (fünf bzw. vier halbe Millimeter).

Vergleicht man schliesslich bei den verschiedenen Figuren die Zahlen für je zwei aufeinanderfolgende Chromosomen, welche in den Reihen auf gleicher Höhe stehen, so kommt man zu dem Resultat, dass die Chromosomen der verschiedenen Mitosen in sehr verschiedener Weise gegeneinander abgestuft sind; das trifft auch für die drei Mitosen von Kiemenepithelien (Fig. 16—18) zu, trotzdem diese ungefähr dem gleichen Stadium angehören und alle von demselben Kiemenblatt stammen.

Die Frage, ob bei gewöhnlichen Gewebszellen des Salamanders Chromosomenpaare unterschieden werden können, ist bereits von C. Rabl (1906, S. 72) verneint worden; ich muss mich ihm auf Grund der mitgeteilten Zahlen anschliessen.

### **Zu den Angaben über das konstante Vorkommen verschiedener Chromosomenformen.**

Eine Reihe von Autoren haben den Chromosomen nicht nur bestimmte Grösse, sondern auch Form zugeschrieben und daraus auf eine Individualität der Chromosomen geschlossen.

Baumgartner (1904) hat zuerst behauptet, dass in den Spermatocyten von *Gryllus* bestimmte Formen konstant und wahrscheinlich auch in bestimmter Zahl vorkommen. Nichols (1906) hat entsprechende Angaben für die Spermatocyten von *Oniscus* gemacht. Nach Moore und Arnold (1906) kann man bei Triton unter den zwölf Chromosomen der heterotypischen Teilung im ganzen sechs Typen unterscheiden, welche nebeneinander vorhanden sind. Jeder Typus ist doppelt vertreten. Die Tatsache, dass die Formvarietäten konstant vorkommen, beweist nach Moore und Arnold, dass sie mit der Art und Weise, wie die Chromosomen an die Spindelfasern angeheftet werden, nichts zu tun haben können; dies sei übrigens schon deshalb ausgeschlossen, weil alle sechs Chromosomenvarietäten schon vor Schwund der Kernmembran ebenso klar wie später unterscheidbar seien. Ähnliche konstante Chromosomenformen kommen nach den beiden englischen Autoren auch bei der Ratte, beim Menschen und bei *Periplaneta* vor. Davis (1908) findet, dass die bivalenten Chromosomen verschiedener Orthopteren ausser der Volumensdifferenz konstante und charakteristische Formunterschiede zeigen. Nach Blackman (1910) zeigen die Chromosomen der Spermatocyten erster Generation bei *Scolopendra heros* Konstanz hinsichtlich ihrer Form und ihrer Beziehung zu den Mantelfasern der Spindel; sie lassen sich ganz natürlich unter vier verschiedene Typen gruppieren.

Meine eigenen Beobachtungen bei *Salamandra* nötigen mich, das konstante Vorkommen bestimmter Chromosomenformen in Abrede zu stellen; jedenfalls bin ich der Überzeugung, welcher ich schon 1896, S. 41 Ausdruck gegeben habe, dass die Chromosomen das verschiedene Aussehen, welches sie auf dem „Tonnenstadium“ zeigen, rein passiv unter der Wirkung der Zugfasern annehmen.

Die Chromosomen der heterotypischen Teilung von *Salamandra* erscheinen kurz vor Schwund der Kernmembran als Doppelfäden, welche bis auf die Enden völlig voneinander getrennt sind. Je

eine Längshälfte eines solchen Doppelfadens tritt dann durch eine Zug- oder Mantelfaser mit einem Spindelpol in Verbindung; und zwar greifen die Fasern entweder an den Mitten der Sekundärfäden oder an Punkten seitlich davon an. Das weitere Verhalten der Chromosomen zeigt nun, dass sie aus einer sehr weichen und nachgiebigen Substanz bestehen müssen (vgl. auch v. Lenhossék, 1898, S. 264). Sobald sich nämlich eine Zugwirkung an den Sekundärfäden geltend macht, schlagen diejenigen Punkte der Chromosomen, an welchen die Zugfasern angreifen, jeder seinen eigenen Weg polwärts ein; die übrigen Teile der Reifen folgen zunächst nur insoweit, als es ihr Zusammenhang mit dem Angriffspunkt notwendig macht. Die Angriffspunkte der Zugfasern werden schliesslich zu den Stellen der polaren Umknickungen; die Verschmelzungsstellen der Fadenenden kommen in den Äquator zu liegen. Wenn die Zugfasern an Punkten seitlich der Mitte angreifen, so werden die kürzeren Strecken zwischen den Angriffspunkten zuerst angespannt und später gedehnt; schliesslich reissen sie in der Mitte durch. Die durchgerissenen Enden verkürzen sich; sie werden häufig polwärts herausgeklappt.

So kommt es, dass die fertige Tonne eine grosse Anzahl verschiedener Chromosomenformen aufweist, welche vielfach wiederkehren. Dass sie dies aber konstant tun, muss ich nach meinen Beobachtungen bestreiten. Sollte es dennoch der Fall sein, so könnte es meines Erachtens nur darauf beruhen, dass der Angriffspunkt der Zugfasern nicht vom Zufall abhängig, sondern für jedes Chromosom von vornherein bestimmt ist.

Bei Triton wird nach Farmer und Moore (1895) in der Prophase der heterotypischen Teilung zwar die Längsspaltung, aber nicht auch die völlige Längstrennung der Schwesterfäden vollzogen. Die Chromosomen werden weiter, wie bei der Mitose somatischer Zellen, zunächst im Äquator der Spindelfigur als Schleifen eingestellt, welche ihre Winkel der Spindel zukehren. Auf einem nächsten Stadium werden die Schwesterfäden nach den Polen hin auseinander gezogen, wobei das Lumen des Reifens von der Mitte nach den Enden zu allmählich eröffnet wird. Auch nach dieser Schilderung müssen, ebenfalls bei Triton, sehr verschiedene Chromosomenformen entstehen, je nachdem ob die Zugfasern an der Fadenmitte oder seitlich davon angreifen und die verschmolzenen Schwesterfäden sich leicht oder schwer voneinander trennen.

Beim Salamander beginnen die oben beschriebenen Umformungen der Chromosomen bereits sehr früh, vielfach schon dann, wenn die Kernmembran erst an der einen, der jungen Zentralspindel zugekehrten Seite geschwunden ist (auf einem Stadium, welches zwischen demjenigen der Fig. 54 und 55 meiner Habilitationsarbeit (1896) liegt). Dass sie bei völlig intakter Kernmembran auftreten, muss ich dagegen gegenüber Moore und Arnold für ausgeschlossen erklären.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass Baltzer (1908, 1909), welcher in Furchungsspindeln von Echinus und Strongylocentrotus während der Metaphase in jeder Chromosomentochterplatte zwei lange an ihrem dem Pol zugekehrten Ende hakenförmig umgebogene Chromosomen auffand, diese Hakenform ebenfalls nur als Folge davon ansieht, dass die Chromosomen von den Zugfasern der Spindel nicht an ihrem Ende, sondern an der späteren Krümmungsstelle erfasst werden.

### **Zur Individualitätstheorie der Chromosomen.**

Die Chromosomenforschung der letzten Zeit steht bekanntlich fast völlig unter der Herrschaft der Rabl-Boverischen Individualitätstheorie

Wir haben nun ein Argument gegen die Richtigkeit dieser Lehre in der Tatsache gefunden, dass die Chromosomengrösse in den somatischen Zellen des Salamanders, wie ich in Übereinstimmung mit C. Rabl (1906) und Della Valle (1909) habe konstatieren können, eine bestimmte Gesetzmässigkeit nicht zeigt. C. Rabl (S. 72) meint allerdings, es könnte dies daher kommen, dass die Chromosomen „im Lauf der Entwicklung eine Veränderung erfahren haben“. Sie könnten eine „individuell verschiedene Assimilationsfähigkeit“ besitzen, auf Grund deren „die einen mehr, die anderen weniger gewachsen, die einen länger, die anderen kürzer geworden“ sind. Man müsste aber doch wohl verlangen dürfen, wenn die Individualitätshypothese Geltung haben sollte, dass bei einer und derselben Zellart, vor allem aber bei den Epithelzellen eines und desselben Kiemenblattes (s. oben) eine stärkere Übereinstimmung in den Abstufungen der Chromosomengrössen vorhanden wäre, als wie sie sich hat feststellen lassen.

Ich benutze die Gelegenheit, um meine Stellung zu den Grundlagen der Rabl-Boverischen Lehre auseinanderzusetzen.

Während Hering (1887) sich darauf beschränkte, einen kontinuierlichen morphologischen Zusammenhang zwischen dem Kerngerüst und den Chromosomen anzunehmen, hat C. Rabl (1885) zuerst die Hypothese aufgestellt, dass von den Tochterchromosomen, welche polar geordnet sind, ein Teil während der Zellruhe in Gestalt der von ihm sogenannten primären Kernfäden erhalten bleibt, dass die chromatische Substanz im Beginn der nächsten Teilung in dieses primäre Kernfäden wieder einströmt und dass dadurch der Mutterkernneubau gebildet wird.

Es sei gleich hier angeführt, was v. Těšlyesniezky (1907, S. 14), dem ich mich in dieser Beziehung allzusehr anschließen gegen die Rabl'sche Ansicht eingewandt hat, v. Těšlyesniezky bemerkt, dass in dem sich zur Mitose anschickenden Kern von einem polortigen Auftreten von Chromosomenschnitten und deren polarer Anordnung keine Rede sein könne. Als erste Erscheinung treten nicht die Chromosomenschnitte, sondern ganz andere Bildungen auf, die man nach v. Těšlyesniezky (S. 16) als „feine dichte Formationen“ bezeichnen kann, teilweise schon von Flemming als „feine und enge Knäuel“ beschrieben. Ich stimme v. Těšlyesniezky auch darin bei, dass der Flemming'sche Satz, nach welchem die Formen der Mutterkernung durch die der Tochterkernung in umgekehrter Weise wiederholt werden, sich nicht aufrecht erhalten lässt.

Boveri (1888, S. 5) hält nach seinen Erfahrungen im Gegensatz zu Rabl das Fortbestehen einer bestimmten Faden-gruppierung im ruhenden Kern an sich für etwas vollkommen Bedeutungsloses; er betrachtet dasselbe nicht als Zweck, sondern nur als gleichgültige Folge der durch die Teilungsmechanik bedingten Anordnung der Tochterelemente und sieht die Bedeutung des Rabl'schen Fundes vielmehr in der durch denselben seines Erachtens eröffneten Wahrscheinlichkeit, „dass die chromatischen Elemente selbständige Individuen sind, die diese Selbständigkeit auch im ruhenden Kern bewahren“. Die Form derselben, wie wir sie in den Mitosen finden, als Fäden oder Stäbchen, ist ihre typische Gestalt, ihre Ruhelorm, die je nach den Zellarten, ja je nach den verschiedenen Generationen derselben Zellart, wechselt. Im sogenannten ruhenden Kern sind diese Gebilde im Zustand ihrer Tätigkeit. Bei der Kernrekonstruktion werden sie aktiv; sie senden feine Fortsätze, gleichsam Pseudopodien aus, die sich

am Kasten des Elements vergrößern und verasteln, bis das ganze Gebilde in dieses Gerüstwerk aufgelöst ist und sich zugleich so mit dem in der natürlichen Weise umgewandelten Keim verflochten hat, dass wir in ihm dadurch entstandene Korrelationslinien, die einzelnen konstituierenden Elemente nicht mehr auseinanderhalten können."

Diese Anschauung sucht Boveri (1888) an zweifachen Wegen zu beweisen: nämlich in der von Erck vorgewiesenen Richtung durch die Vergleichung des entstandenen mit dem zu Teilung sich anschickenden Kern, zweitens durch die Verfolgung des Schicksals von chromatischen Elementen, welche infolge von Verschleppung oder sonst wie als überzählige einem Kern zuteil geworden sind.

Der erste von Boveri eingeschlagene Weg ist folgender. Die Beobachtung, sagt Boveri, lehrt, dass bei der Bildung der ruhenden Kerne „so lange sich der Verlauf der Tochterchromosomen noch erkennen lässt, deren Gestalt und gegenseitige Stellung nicht wesentlich verändert wird. Geht nun jedes neue Chromosom genau aus dem Kernbezirk hervor, den ein Tochterchromosom gebildet hatte, der Art, dass jedes frühere Ende wieder zu einem Ende wird, so muss beim Sichtbarwerden der neuen Chromosomen im Prinzip die gleiche Gruppierung auftreten, die vor der Kernbildung bestanden hatte."

Boveri zeigte nun an Zweizellenstadien des *Ascaris*es durch Vergleichung der beiden Schwesterkerne, dass dieses in der Tat der Fall ist.

Letzteres von Erck (1907, S. 90—95) und v. Tellyesniczky (1907, S. 36) angezweifelte Resultat hat Boveri (1909) durch eine neue Untersuchung gestützt.

Meinerseits will ich gern zugeben, dass sich die Chromosomen in den Blastomeren von *Ascaris* tatsächlich, wie Boveri behauptet, während des Gerüstzustandes, für unsere Hilfsmittel unerkennbar, erhalten. Daraus folgt dann aber noch lange nicht, dass sie dies allgemein tun. Denn bei den Blastomeren von *Ascaris* handelt es sich um Zellen, bei denen sich eine Teilung unmittelbar an die andere anschliesst. Ich würde es durchaus verstehen, wenn der Kern hier gewissermassen ein abgekürztes Verfahren einschlagen würde, indem er sein Chromatin — trotz des Gerüstzustandes — nicht völlig zur Ruhe zurückkehren lässt. Hat es



Während Flemming (1882) sich darauf beschränkte, einen kontinuierlichen morphologischen Zusammenhang zwischen dem Kerngerüst und den Chromosomen anzunehmen, hat C. Rabl (1885) zuerst die Hypothese aufgestellt, dass von den Tochterchromosomen, welche polar geordnet sind, ein Rest während der Zellruhe in Gestalt der von ihm sogenannten primären Kernfäden erhalten bleibt, dass die chromatische Substanz im Beginn der nächsten Teilung in diese primären Kernfäden wieder einströmt und dass dadurch der Mutterknäuel gebildet wird.

Es sei gleich hier angeführt, was v. Tellyesniczky (1907, S. 34), dem ich mich in dieser Beziehung völlig anschliesse, gegen die Rablsche Ansicht eingewandt hat. v. Tellyesniczky bemerkt, dass in den sich zur Mitose anschickenden Kernen von einem sofortigen Auftreten von Chromosomenschleifen und deren polarer Anordnung keine Rede sein könne. Als erste Erscheinung treten nicht die Chromosomenschleifen, sondern ganz andere Bildungen auf, die man nach v. Tellyesniczky (S. 36) als „feine dichte Formationen“ bezeichnen kann (teilweise schon von Flemming als feine und enge Knäuel beschrieben). Ich stimme v. Tellyesniczky auch darin bei, dass der Flemmingsche Satz, nach welchem die Formen der Mutterkernfigur durch die der Tochterfiguren in umgekehrter Weise wiederholt werden, sich nicht aufrecht erhalten lässt.

Boveri (1888, S. 5) hält nach seinen Erfahrungen im Gegensatz zu Rabl das Fortbestehen einer bestimmten Faden-gruppierung im ruhenden Kern an sich für etwas vollkommen Bedeutungsloses; er betrachtet dasselbe „nicht als Zweck, sondern nur als gleichgültige Folge der durch die Teilungsmechanik bedingten Anordnung der Tochterelemente“ und sieht die Bedeutung des Rablschen Fundes vielmehr in der durch denselben, seines Erachtens, eröffneten Wahrscheinlichkeit, „dass die chromatischen Elemente selbständige Individuen sind, die diese Selbständigkeit auch im ruhenden Kern bewahren“. „Die Form derselben, wie wir sie in den Mitosen finden, als Fäden oder Stäbchen, ist ihre typische Gestalt, ihre Ruheform, die je nach den Zellarten, ja, je nach den verschiedenen Generationen derselben Zellart, wechselt. Im sogenannten ruhenden Kern sind diese Gebilde im Zustand ihrer Tätigkeit. Bei der Kernrekonstruktion werden sie aktiv, sie senden feine Fortsätze, gleichsam Pseudopodien aus, die sich

auf Kosten des Elements vergrössern und verästeln, bis das ganze Gebilde in dieses Gerüstwerk aufgelöst ist und sich zugleich so mit den in der nämlichen Weise umgewandelten übrigen verfilzt hat, dass wir in dem dadurch entstandenen Kernreticulum die einzelnen konstituierenden Elemente nicht mehr auseinanderhalten können.“

Diese Anschauung sucht Boveri (1888) auf zweierlei Wegen zu erweisen: einmal in der von Rabl vorgezeichneten Richtung durch die Vergleichung des entstehenden mit dem zur Teilung sich anschickenden Kern, zweitens durch die Verfolgung des Schicksals von chromatischen Elementen, welche infolge von Verschleppung oder sonst wie als überzählige einem Kern zuteil geworden sind.

Der erste von Boveri eingeschlagene Weg ist folgender. Die Beobachtung, sagt Boveri, lehrt, dass bei der Bildung der ruhenden Kerne, so lange sich der Verlauf der Tochterchromosomen noch erkennen lässt, deren Gestalt und gegenseitige Stellung nicht wesentlich verändert wird. „Geht nun jedes neue Chromosom genau aus dem Kernbezirk hervor, den ein Tochterchromosom gebildet hatte, der Art, dass jedes frühere Ende wieder zu einem Ende wird, so muss beim Sichtbarwerden der neuen Chromosomen im Prinzip die gleiche Gruppierung auftreten, die vor der Kernbildung bestanden hatte.“

Boveri zeigte nun an Zweizellenstadien des *Ascariseies* durch Vergleichung der beiden Schwesterkerne, dass dieses in der Tat der Fall ist.

Letzteres von Fick (1907, S. 90—95) und v. Tellyesniczky (1907, S. 36) angezweifelte Resultat hat Boveri (1909) durch eine neue Untersuchung gestützt.

Meinerseits will ich gern zugeben, dass sich die Chromosomen in den Blastomeren von *Ascaris* tatsächlich, wie Boveri behauptet, während des Gerüstzustandes, für unsere Hilfsmittel unerkennbar, erhalten. Daraus folgt dann aber noch lange nicht, dass sie dies allgemein tun. Denn bei den Blastomeren von *Ascaris* handelt es sich um Zellen, bei denen sich eine Teilung unmittelbar an die andere anschliesst. Ich würde es durchaus verstehen, wenn der Kern hier gewissermassen ein abgekürztes Verfahren einschlagen würde, indem er sein Chromatin — trotz des Gerüstzustandes — nicht völlig zur Ruhe zurückkehren lässt. Hat es

doch, wenigstens nach Boveris Schilderung, den Anschein, als wenn auch die Stadien des engen und feinen Knäuels in den *Ascaris*blastomeren ausgelassen werden.

Bei der vorliegenden Frage ist es vielleicht von Nutzen, sich eines früheren Streitpunkts zu erinnern: ob die Zentralkörper oder Centrosomen, wie Van Beneden und Boveri auf Grund ihrer Befunde am *Ascarisei* annahmen, allen Zellen zukommen und auch ausserhalb der Zellteilung in jedem Zustand der Zelle fortbestehen. Hierzu bemerkte Flemming (1892, S. 63), dass bei den untersuchten Eizellen dieser Nachweis wohl mit grosser Wahrscheinlichkeit, doch noch nicht über allen Zweifel hinaus gegeben sei. Denn wenn bei der Furchung auch sicher die Zentralkörper während der Teilungsintervalle niemals ausser Erscheinung treten, so handle es sich doch hier um relativ rasch aufeinander folgende Mitosen, und es wäre möglich, dass der Zustand einer solchen Zelle während des Intervalles nicht der einer „vollen Teilungsruhe“ zu nennen sei. Tatsächlich habe ich (1902, S. 46—54) zeigen können, dass die Zentralkörper oder Centrosomen nicht als permanente Zellorgane aufzufassen sind, dass diese Bezeichnung vielmehr nur für die von ihnen umschlossenen Centriolen Geltung hat.

Ebenso wie die Zentralkörper oder Centrosomen könnten nun auch die Chromosomen in den Blastomeren von *Ascaris* zwischen zwei Teilungen persistieren, ohne dass dieser Tatsache allgemeine Gültigkeit zuzukommen brauchte.<sup>1)</sup>

Ein zweiter Beweis für die Individualitätshypothese wird nach Boveri (1888) dadurch geliefert, dass abnorme Chromosomenzahlen sich durch den Ruhezustand des Kerns hindurch erhalten. Diese Tatsache „drängt“ nach Boveri (1888, S. 176) „von einer

<sup>1)</sup> Den gleichen Einwand kann man gegenüber Grégoire (1908, S. 33—35) erheben, welcher aus dem Verhalten der Chromosomen in der „Interkinese“ auf die Richtigkeit der Individualitätslehre geschlossen hat. Grégoire weist darauf hin, dass die beiden Spermatocytenteilungen bei einigen Objekten ohne Einschaltung eines Ruhestadiums unmittelbar aufeinander folgen, dass dagegen die Chromosomen der heterotypischen Teilung andere Male in einen bläschenförmigen Kern übergehen, wobei sie bald mehr bald weniger hochgradige Veränderungen erleiden; mitunter, z. B. in den Sporocyten von *Larix*, kommt es zur Bildung eines ruhenden Kernnetzes, welches nach Grégoire mit demjenigen somatischer Zellen absolut identisch ist. Im einen wie im anderen Fall teilen sich die Tochterchromo-

ganz anderen Seite her gleichfalls zu der Annahme hin, dass die chromatischen Elemente während der Dauer des ruhenden Kerns als selbständige Gebilde bestehen bleiben“. Später (1904, S. 13—14) wird sie dagegen von demselben Autor nur noch als die „unerlässliche Basis“ für die Annahme dauernder chromatischer Individuen bezeichnet. In der Tat nötigt sie durchaus nicht (s. unten) zu der von Boveri (1888, S. 176) gezogenen Folgerung, wie Boveri neuerdings (1909, S. 233—234) auch selbst ausdrücklich zugibt (s. unten).

Ein weiteres Argument, welches Boveri (1904, S. 18—21) zugunsten der Individualitätslehre vorgebracht hat, gründet sich auf die Eigenschaft der Kernsubstanz, sich in den Tochterkernen auf das doppelte ihrer Menge zu vermehren. Fick (1905, S. 197) und v. Tellyesniczky (1907, S. 38) haben demgegenüber bereits ausgeführt, dass diese Eigenschaft höchstens beweist, dass überhaupt individualisierte Gebilde im Chromatin vorhanden sind. Boveri (1907, S. 234) räumt dies ein, fügt jedoch folgendes hinzu: „Da uns aus dem Studium der Kernmorphologie nichts anderes bekannt ist, was diesem Postulat einzelner im ruhenden Kern bestehender Individuen entsprechen könnte als die Chromosomen, diese aber sich der aufgestellten Forderung aufs beste fügen, so scheint es mir gerechtfertigt, in jenem Postulat ein gewichtiges Argument für die Individualität eben der Chromosomen zu erblicken.“

Dass uns aus dem Studium der Kernmorphologie nichts anderes bekannt sei, was dem Postulat einzelner im ruhenden Kern bestehender Individuen entsprechen könnte, trifft nun aber nicht zu. Als solche Individuen könnten entweder die Balbiani-Pfitznerschen Körner oder noch kleinere Granula, die von

somen der heterotypischen Teilung in der Anaphase der Länge nach; die Längshälften werden hinterher durch die zweite Reifungsteilung voneinander getrennt. Daraus folgert Grégoire, dass die Tochterchromosomen, und nicht nur diese, sondern auch ihre Längshälften, in ihrer Individualität auch in denjenigen Fällen persistieren, in denen interkinetische Netzwerke gebildet werden.

In dieser Folgerung kann ich Grégoire durchaus beistimmen; aber nicht in der weiteren, dass die Chromosomen deshalb in allen Kernnetzen als Struktureinheiten erhalten bleiben müssen. Was für die Interkinese zutrifft, welche doch wohl unter allen Umständen nur eine ganz kurze Dauer hat, braucht allgemeine Gültigkeit nicht zu haben.

Eisen (1897) sogenannten Chromiolen, in Betracht kommen, aus welchen, wie Altmann (1894) gezeigt hat, die Balbiani-Pfitznerschen Körner zusammengesetzt sind. Da nun aber die Spermienköpfe bei jeder Behandlung homogen aussehen, müssen die individualisierten Teile, welche der Organisation des Chromatins zugrunde liegen, meines Erachtens sogar durch noch kleinere für uns nicht wahrnehmbare Gebilde repräsentiert sein.

Wir kommen also zu dem Resultat, dass keiner von den Beweisen, welche Boveri zugunsten der Individualitätslehre anführt, stichhaltig ist. Andererseits sind eine Reihe von Gegenargumenten vorgebracht worden, welche ich bei O. Hertwig (1890), Jost (1904), Fick (1905, 1907), Nussbaum (1906), v. Tellyesniczky (1907), Della Valle (1909) u. a. nachzusehen bitte. Ich selbst will nur folgende Punkte (ausser dem oben bereits angeführten) namhaft machen.

Zunächst möchte ich ebenso wie O. Hertwig, Fick, v. Tellyesniczky u. a. auf die Ruhekerne verweisen. Man muss Boveri allerdings zugeben, dass die Tatsache, dass in den Ruhekerne die Chromosomen als abgegrenzte Bezirke nicht sichtbar sind, kein Beweis gegen die Richtigkeit der Individualitätshypothese ist. Boveri (1909, S. 239) sagt: „Sähe man hier die einzelnen Chromosomen, dann brauchte man keine Theorie. Das Wesen der Theorie ist doch eben dieses, einen Tatbestand, der nicht direkt sinnlich erfassbar ist, auf Umwegen zu erschliessen.“ Man wird aber doch konstatieren dürfen, dass sich zahlreiche Arten von Ruhekerne finden, deren Aussehen zu der Chromosomen-Erhaltungshypothese im schärfsten Gegensatz steht.

Ferner möchte ich, wie schon andere Autoren vor mir, daran erinnern, dass es viele Kerne gibt, bei denen nach Flemmings Worten (1882, S. 162) „die Nukleolen sehr gross sind und jedenfalls die grosse Hauptmasse des Chromatins, das der Kern überhaupt führt, in sich enthalten“. Flemming bezieht sich hierfür auf die Kerne von Spirogyra und die Eikerne gewisser Wirbelloser. Die Nukleolen, welche stofflich vom Chromatin different sind, verteilen sich im Beginn der Kernteilung auf die Chromosomen, indem sie eine „allmähliche Dekonstituierung“ erfahren, welche wahrscheinlich mit chemischen Umsetzungen einhergeht. Ein solches Chromosom, welches in dieser Weise auf Grund von Nukleolensubstanz entsteht, kann man nun aber doch



nicht mit einem sich kontrahierenden Rhizopoden vergleichen! Ich muss gestehen, dass es mich von dem Zeitpunkt an, wo ich angefangen habe, wissenschaftlich zu arbeiten, stets gewundert hat, dass diese bekannten Verhältnisse bei der Aufstellung der Individualitätshypothese keine Berücksichtigung gefunden haben.

Schliesslich steht auch noch das Verhalten des Chromatins bei den Reifungsteilungen zu der Individualitätshypothese, wie Boveri sie (1888) formuliert hat, in Widerspruch. Boveri sagt (1904, S. 60): „Hat die Individualitätshypothese allgemeine Geltung, d. h. machen auch die Keimzellen bis zum Schluss keine Ausnahme, so gibt es für die Tatsache der Reduktion der Chromosomenzahl auf die Hälfte nur drei Erklärungsmöglichkeiten: 1. die eine Hälfte der Chromosomen degeneriert; 2. es wird bei einer Zellteilung die eine Hälfte in die eine, die andere in die andere Tochterzelle geführt, ein Vorgang, den Weismann Reduktionsteilung genannt hat; 3. je zwei Chromosomen verschmelzen zu einem einzigen, was ich als Konjugation der Chromosomen bezeichnet habe.“

Für die erste dieser drei Möglichkeiten haben sich nun bekanntlich niemals irgendwelche Anhaltspunkte ergeben. Dagegen meint Boveri, dass bei einer Anzahl von Objekten die zweite Möglichkeit, wenn auch nicht genau im Weismannschen Sinne, verwirklicht sei. Er bezieht sich dafür auf die Befunde von Haecker (1892) und Rückert (1894) bei Copepoden und auf diejenigen von Korschelt (1895) bei Ophyotrocha, nach denen die Chromatinreduktion durch endweise Vereinigung zweier längsgespaltener Chromosomen und Verteilung der vier verkitteten Teilstücke durch die beiden Reifungsteilungen zustande kommen sollte. Neuerdings haben nun aber Lerat (1905) und Matschek (1910) einerseits, A. und K. E. Schreiner (1906, 2) andererseits gezeigt, dass auch bei den genannten Tieren die beiden Reifungsteilungen unter dem Bilde einer Längsspaltung verlaufen. Auch die Vorstellung, nach welcher sich je zwei ganze Chromosomen in der Prophase der ersten Reifungsteilung der Länge nach aneinanderlegen sollen (sogenannte parallele Konjugation), kann nach den Einwänden, welche Goldschmidt (1906), ich selbst (1907, 1908), Fick (1907, 1908), Duesberg (1908), Haecker (1909) u. a. dagegen erhoben haben, nicht mehr als bewiesen gelten.



Für meine eigene von der Individualitätshypothese unabhängige Auffassung des Reduktionsvorgangs, welche ich mir im Anschluss an O. Hertwig (1890) und Brauer (1893) gebildet habe, erlaube ich mir auf frühere Arbeiten (1896, 1907) zu verweisen.

Es scheint sich nun Boveri im Laufe der Zeit selbst aufgedrängt zu haben, dass diejenige Hypothese, nach welcher das Chromosoma im Ruhekern nach Art eines Rhizopoden in ein Gerüstwerk übergegangen ist, um sich vor der Kernauflösung wieder zusammenzuziehen, allgemeinere Anwendung nicht finden kann. Jedenfalls enthält ein Aufsatz von ihm aus dem Jahre 1901 bereits folgenden Passus, welcher einen Verzicht auf diese Vorstellung bedeutet. „In letzter Instanz“, heisst es dort S. 171, „fordert die Hypothese nichts anderes als einen genetischen Zusammenhang zwischen je einem der aus dem ruhenden Kern hervorgehenden Elemente mit einem bestimmten der in die Bildung des Kerns eingegangenen. Was von dem Chromosoma als selbständiges Gebilde übrig bleibt, ist für die Hypothese an und für sich gleichgültig. Es mag unser hypothetisches Individuum z. B. die färbbare Substanz völlig verlieren und sich erst wieder bei der nächsten Teilung mit ihr beladen; ja es mag in gewissen Zellen nur ein mit unseren Mitteln gar nicht nachweisbares Teilchen von jedem Chromosom übrig bleiben, um als Bildungszentrum zur Entstehung der neuen Chromatinschleife Veranlassung zu geben: jedenfalls ist die Annahme eines genetischen Zusammenhanges je eines bestimmten Chromatinsegmentes mit einem bestimmten der vorher sichtbaren die weitaus bestbegründete Annahme zur Erklärung aller in Betracht kommenden Erscheinungen und vor allem der bei den Kernteilungen zu beobachtenden normalen und abnormen Zahlenverhältnisse.“

Dass irgend etwas vom Chromosom als „selbständiges Gebilde“ übrig bleibt, ist nun allerdings eine Möglichkeit, die sich gewiss nicht in Abrede stellen lässt. Es fragt sich, was dieses Etwas sein könnte.

Haecker (1902, S. 91—92; siehe auch 1907, S. 24 u. f.) hat den Gedanken ausgesprochen, welcher von Boveri im obigen Zitat bereits angedeutet ist, dass von jedem Chromosom die achromatische, gewöhnlich als Linin bezeichnete Unterlage erhalten

bleibt; aus dieser sollen die Chromatinpartikel am Ende des Teilungsvorganges austreten, um sich im Beginn desselben wieder darin zu versammeln.

Mit dieser Annahme, welche bei zahlreichen Autoren Beifall gefunden hat, habe ich mich meinerseits ebensowenig wie mit der ursprünglichen Erhaltungshypothese befreunden können. Denn erstens sehen wir ja, dass auch die Lininggrundlage nach Ablauf der Mitose nicht dieselbe bleibt, sondern sich ändert. Ferner wissen wir, dass in vielen Fällen die gesamte achromatische Spindel aus dem Linin hervorgeht. Schliesslich sind die Schwierigkeiten für das „Reduktionsproblem“ genau die gleichen, wie wenn man die ganzen Chromosomen sich als Struktureinheiten durch das Ruhestadium hindurch erhalten lässt.

Aus diesen Gründen würde ich meinerseits der zweiten von Boveri erwähnten Annahme, derjenigen von Bildungszentren, den Vorzug geben, zumal es Beobachtungen gibt, welche in diesem Sinne gedeutet werden; es sei an die „Leitkörperchen“ von Metzner (1894), die „Chromoplasten“ von Eisen (1897), die „Prochromosomen“ von Rosenberg (1904) und Laibach (1907) erinnert.

Fragt man nun aber, ob die normalen oder abnormen Chromosomenzahlen in der Tat zwingen, im Sinne Boveris einen genetischen Zusammenhang zwischen je einem bestimmten aus dem Kern hervorgehenden und einem bestimmten der in ihn eingegangenen Chromosomen anzunehmen, so muss die Antwort meines Erachtens verneinend lauten. Jost (1904, S. 463) hat schon darauf hingewiesen, dass „die gleiche Zahl der Chromosomen auch darauf beruhen kann, dass vor jeder Teilung die Menge des Chromatins eine annähernd gleiche ist.“ v. Tellyesniczky (1907, S. 38) sagt: „Findet eine Zahlenveränderung der Chromosomen statt, so ist ja damit eine genaue proportionelle Veränderung der Chromosomensubstanz untrennbar verbunden. Man kann also auch annehmen, dass die proportionelle Veränderung der Kernsubstanz die Zahlenveränderungen der Chromosomen notwendigerweise mit sich bringt.“ Dies scheint neuerdings auch von Boveri anerkannt zu werden: „Das Wiederauftreten einmal hergestellter Zahlenabnormitäten“, schreibt er (1909, S. 233), „zwingt zu der Vorstellung, dass sich im ruhenden Kern irgend etwas Zählbares erhält, derart, dass die Zahl der

Stücke, in denen dieses Etwas vorkommt, für die Zahl der aus dem Kern herausgehenden Chromosomen bestimmend ist. Das heisst, wir werden durch diese Tatsachen, besonders wenn wir sie mit anderen kombinieren, abermals auf die Annahme hingewiesen, dass im Ruhekern individualisierte Gebilde vorhanden sein müssen. Dass diese Individuen die metamorphosierten Chromosomen selbst sind, ist damit noch nicht gesagt. Das Gesetz der Zahlenkonstanz soll aber auch nicht ein Beweis für die Theorie der Chromosomenindividualität sein, sondern, wie ich es früher schon ausgedrückt habe (1904, S. 14), nur deren unerlässliche Basis.“

Fick hat bekanntlich im Jahre 1905 der Individualitätslehre seine „Manövrierrhypothese“ gegenübergestellt. Gross (1906, S. 417) will in ihr aber keine Widerlegung von Boveris Hypothese erkennen können. „Will Fick auf Grund seiner ‚Manövrierrhypothese‘ in den Chromosomen ‚lediglich taktische Formationen‘ sehen, so habe ich nichts dagegen, bitte ihn nur zu bedenken, dass eine solche ebenfalls eine Einheit ist und Individualität besitzt.“ Gross selbst beansprucht „vollkommene Individualität und Konstanz“ höchstens<sup>1)</sup> für die „Mikrosomen“, welche im Ruhestadium durch den ganzen Kernraum verteilt sind, im Beginn der Kernteilung aber sich zu den Chromosomen sammeln. Da die Chromosomen, wie Gross im Anschluss an Boveri und Sutton annimmt, unter sich „potentiell verschiedenwertig“ sind, so folgt daraus, dass immer lauter gleichwertige Mikrosomen sich zu einem Chromosom gruppieren. Die Chromosomen bleiben also nach Gross im höheren Sinne immer noch individualisierte Gebilde. Als „distinkte Chromatinschleifen“ bleiben sie zwar nicht erhalten, wohl aber „als Systeme von Kräften, die es bewirken, dass vor jeder Mitose das Chromatin immer wieder in bestimmter gesetzmässiger Weise angeordnet wird.“ erinnert man sich nun, dass O. Hertwig schon 1890 (S. 108) seine Anschauung gegenüber der Individualitäts-hypothese dahin formuliert hat, dass die Chromosomen ebenso wie die Spindelfasern und Polstrahlungen „vorübergehend bei der Kernteilung unter dem Einfluss der dann in Wirksamkeit tretenden Kräfte hervorgerufen werden“, so wird man sagen dürfen,

<sup>1)</sup> Vergl. hierzu das oben S. 290 gesagte.

dass Gross sich selbst trifft, wenn er schreibt: „Mir scheint, der ganze Streit fängt an in Wortklauberei auszuarten.“

Auch Boveri findet seine Hypothese neuerdings (1907, S. 230 und 1909, S. 238) mit der Vorstellung vereinbar, dass die Chromosomen sich völlig in kleinste Teilchen auflösen und diese Teilchen sich miteinander durchmischen, falls nur alle von einem Chromosoma stammenden Teilchen eine gewisse Affinität für einander besitzen, so dass sie sich beim neuen Sammeln immer wieder in einem Körper zusammenfinden. „So formuliert“, sagt er (1907, S. 230—231), „umfasst die Individualitätstheorie zugleich die Ficksche ‚Manövriehypothese‘, indem ja auch ein Komplex, der nach Art eines Infanterieregiments oder Insektenstaats konstituiert ist, als ein Individuum bezeichnet werden kann und schon oft so bezeichnet ist.“

Darauf hat Della Valle (1909, S. 153) geantwortet: „Se il concetto di individualità è oscuro (v. anche Boveri 07, p. 231), questo è un volerlo stiracchiare in modo da togliere ogni significato alla parola individuo e voler trasformare in una logomachia una questione di fatto.“

Im übrigen kann zugegeben werden, dass weder die „Affinitäts-“ noch auch die vorhin erwähnte „Bildungszentren“-hypothese mit den morphologischen Tatsachen, die man bei der Chromosomenbildung beobachtet, in Widerspruch stehen. Auch würden sich die besonderen Annahmen, die der Reduktionsvorgang für beide Hypothesen nötig macht, unschwer ergeben: bei Zugrundelegung der ersten Hypothese müssten im Beginn der heterotypischen Teilung gegenseitige Anziehungen zwischen den Teilchen von je zwei Chromosomen auftreten, bei der Annahme von Bildungszentren diese entweder zur Hälfte schwinden oder paarweise miteinander verschmelzen. Wir würden so bezüglich des Ablaufs der ersten Reifungsteilung zu ähnlichen Vorstellungen kommen, wie sie Strasburger, welcher ebenso wie ich selbst (1907, 1908) eine Konjugation vorgebildeter, individualisierter Chromosomen in Abrede stellt, schon 1904 entwickelt hat. In der Tat lässt sich wohl die Möglichkeit nicht leugnen, dass der Längsspalt, welcher im Beginn der heterotypischen Teilung an den Chromosomen sichtbar wird, trotz morphologischer Über-

einstimmung mit dem Längsspalt der Chromosomen somatischer Zellen, mit dem letzteren nicht homolog sein, sondern zwei vereinigte Chromosomen voneinander trennen könnte. Ich gebe sogar zu, dass dies eine interessante Deutung ist, möchte aber daran festhalten, dass es sich eben um weiter nichts als um eine Deutung handelt.

Die zu beobachtenden Tatsachen nötigen meines Erachtens zu dieser Annahme ebensowenig wie überhaupt zu derjenigen einer Affinitäts- oder Bildungszentrenhypothese.

Ich möchte mich daher meinerseits bis auf weiteres dabei bescheiden, die Tatsache, dass bei der Zellteilung Chromosomen von konstanter Zahl und vielfach auch konstantem Volumen auftreten, als eine ererbte Eigenschaft der Chromosomensubstanz zu bezeichnen. Das Bedingtsein dieser Eigenschaft erscheint mir vollständig dunkel. Wir geben doch auch sonst zu, dass wir den Kräften, welche über die Form entscheiden, ratlos gegenüberstehen, und begnügen uns damit, zu sagen, dass alle formalen Verhältnisse in der Welt der Organismen durch Vererbung bestimmt seien. Sollten wir uns damit nicht auch auf cytologischem Gebiet einweilen zufrieden geben müssen? In den Samenzellen zahlreicher wirbelloser Tiere, z. B. von *Paludina*, bilden sich im Beginn der ersten Reifungsteilung aus der Masse der Plastochondrien Stäbe, Plastoconten, von bestimmter Länge und wahrscheinlich auch Zahl. In den Spermatiden gehen aus den Plastoconten vier Kügelchen oder Bläschen hervor, welche sich um die Ansatzstelle des Schwanzes herum dem Kern anlagern. In den Spermatocyten von *Paludina*, welche den oligopyrenen Spermien Entstehung geben, zerfallen die beiden Centriolen im Beginn der ersten Reifungsteilung jedes in zwölf gleichgrosse Körner. In allen diesen Beispielen, welche sich noch leicht vermehren liessen, würde kaum etwas anderes dabei herauskommen als eine Umschreibung der Tatsachen, wenn wir versuchen wollten, die Ursache der eintretenden Umwandlungen zu formulieren.

Die Geschlechtszellen bzw. ihre Kerne haben nach meiner Vorstellung (1907) die besondere Eigenschaft ererbt, beim Eintritt in die Wachstumsperiode nur die halbe Zahl von Chromosomen auszubilden. Für denjenigen, der theoretische Erörterungen über Vererbung an den Kern anknüpfen will, bleibt auch innerhalb dieses Rahmens noch genügend Spielraum.

**Literaturverzeichnis.**

- Altmann, R., 1894: Die Elementarorganismen. 2. Aufl., Leipzig.
- Baltzer, F., 1908: Über die Grösse und Form der Chromosomen bei Seeigeleiern. Verh. d. Deutsch. Zool. Ges.
- Derselbe, 1909: Die Chromosomen von *Strongylocentrotus lividus* und *Echinus microtuberculatus*. Arch. f. Zellforsch., Bd. 2.
- Baumgartner, W. J., 1904: Some New Evidences for the Individuality of the Chromosomes. Biol. Bull., Vol. 8.
- Blackman, M. W., 1910: Spermatogenesis of the Myriopods. VI. An Analysis of the Chromosome Group of *Scolopendra heros*. Biological Bulletin, Vol. 19.
- Boveri, Th., 1888: Zellenstudien, Heft 2. Die Befruchtung und Teilung des Eies von *Ascaris megaloccephala*. Jena.
- Derselbe, 1901: Merogonie (Y. Delage) und Ephebogenese (B. Rawitz), neue Namen für eine alte Sache. Anat. Anz., Bd. 19.
- Derselbe, 1904: Ergebnisse über die Konstitution der chromatischen Substanz des Zellkerns. Jena.
- Derselbe, 1907: Zellenstudien, Heft 6. Die Entwicklung dispermer Seeigeleier. Ein Beitrag zur Befruchtungslehre und zur Theorie des Kerns. Jena.
- Derselbe, 1909: Die Blastomerenkerne von *Ascaris megaloccephala* und die Theorie der Chromosomenindividualität. Arch. f. Zellforsch., Bd. 3.
- Brauer, A., 1893: Zur Kenntnis der Spermatogenese von *Ascaris megaloccephala*. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 42.
- Davis, H. Sp., 1908: Spermatogenesis in Acrididae and Locustidae. Bull. of the Museum of Comparative Zoology at Harvard College. Vol. 53.
- Della Valle, P., 1909: L'organizzazione della cromatina studiata mediante il numero dei cromosomi. Archivio Zoologico, Vol. 4.
- Duesberg, J., 1908: Les divisions des Spermatocytes chez le Rat. Arch. f. Zellforsch., Bd. 1.
- Eisen, G., 1897: The Chromoplasts and the Chromioles. Biol. Zentralblatt, Bd. 19.
- Farmer, Bretland, J. und Moore, J. E. S., 1895, 1: On the essential Similarities existing between the heterotype Divisions in Animals and Plants. Anat. Anz., Bd. 11.
- Dieselben, 1905, 2: On the Meiotic Phase (Reduction Divisions) in Animals and Plants. Quart. Journ. of Microscopic. Sc., Vol. 48.
- Fick, R., 1905: Betrachtungen über die Chromosomen, ihre Individualität, Reduktion und Vererbung. Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt. Suppl.
- Derselbe, 1907: Vererbungsfragen, Reduktions- und Chromosomenhypothesen. Bastardregeln. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch., Bd. 16, 1906.
- Derselbe, 1908: Zur Konjugation der Chromosomen. Arch. f. Zellforsch., Bd. 1.
- Flemming, W., 1882: Zellsubstanz, Kern und Zellteilung. Leipzig.
- Derselbe, 1887: Neue Beiträge zur Kenntnis der Zelle. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 29.
- Derselbe, 1892: Zelle. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch., Bd. 1, 1891.



- Goldschmidt, R., 1906: Referat über A. und K. E. Schreiner: Die Reifung der männlichen Geschlechtszellen von *Tomopteris onisciformis*. Zool. Zentralbl.
- Grégoire, V., 1908: Les fondements cytologiques des théories courantes sur l'hérédité Mendélienne. Annales de la Société royale Zoologique et Malacologique de Belgique, T. XLII, 1907.
- Gross, J., 1906: Über einige Beziehungen zwischen Vererbung und Variation. Biol. Zentralbl., Bd. 26.
- Haecker, V., 1892: Die Eibildung bei *Cyclops* und *Canthocamptus*. Zool. Jahrb., Abt. f. Anat. u. Ontog., Bd. 5.
- Derselbe, 1902: Über das Schicksal der elterlichen und grosselterlichen Kernanteile. Morphologische Beiträge zum Ausbau der Vererbungslehre. Jenaische Zeitschr. f. Naturw., Bd. 37, N. F. 30.
- Derselbe, 1907: Die Chromosomen als angenommene Vererbungsträger. Ergebn. u. Fortschr. d. Zool., Bd. 1.
- Derselbe, 1909: Über die Chromosomenbildung der Aulacanthiden. Zur Kritik der Hypothese von der Parallelkonjugation. Zool. Anz., Bd. 39.
- Hertwig, O., 1890: Vergleich der Ei- und Samenbildung bei den Nematoden. Eine Grundlage für celluläre Streitfragen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 36.
- Jost, L., 1904: Vorlesungen über Pflanzenphysiologie. Jena.
- Korschelt, E., 1895: Über Kernteilung, Eireifung und Befruchtung bei *Ophyotrocha puerilis*. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 60.
- Laibach, F., 1907: Zur Frage nach der Individualität der Chromosomen im Pflanzenreich. Beitr. Bot. Zentralbl., Abt. 1.
- v. Lenhossék, H., 1898: Untersuchungen über Spermatogenese. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 51.
- Lerat, P., 1905: Les phénomènes de maturation dans l'ovogénèse et la spermatogénèse du *Cyclops strenuus*. La cellule, T. 23.
- Matschek, H., 1910: Über Eireifung und Eiablage bei Copepoden. Arch. f. Zellforsch., Bd. 5.
- Metzner, R., 1894: Beiträge zur Granulalehre. I. Kern und Kernteilung. Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt.
- Meves, Fr., 1896: Über die Entwicklung der männlichen Geschlechtszellen von *Salamandra maculosa*. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 48, 1897.
- Derselbe, 1902: Über oligopyrene und apyrene Spermien und über ihre Entstehung, nach Beobachtungen an *Paludina* und *Pygaera*. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 61, 1903.
- Derselbe, 1907: Die Spermatocytenteilungen bei der Honigbiene (*Apis mellifica* L.), nebst Bemerkungen über Chromatinreduktion. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 70.
- Derselbe, 1908: Es gibt keine parallele Konjugation der Chromosomen! Arch. f. Zellforsch., Bd. 1.
- Moore, J. E. S. und Arnold, G., 1906: On the Existence of Permanent Forms among the Chromosomes of the First Mitotic Division in Certain Animals. Proceedings of the Royal Soc., Vol. 77.

- Montgomery, Thos. H. jr., 1901: A Study of the Chromosomes of the Germ Cells of Metazoa. Transactions of the Americ. Philos. Soc., Vol. 20.
- Derselbe, 1904: Some observations and considerations upon the Maturation Phenomena of the Germ Cells. Biol. Bull., Vol. 6.
- Nichols, M. L., 1902: The Spermatogenesis of *Oniscus asellus* Linn., with especial Reference to the History of the Chromatin. Proc. of the Amer. Phil. Soc., Vol. 41.
- Nussbaum, M., 1906: Befruchtung und Vererbung. Anat. Anz., Bd. 28.
- Rabl, C., 1885: Über Zellteilung. Morph. Jahrb., Bd. 10.
- Derselbe, 1906: Über organbildende Substanzen und ihre Bedeutung für die Vererbung. Antrittsvorlesung. Leipzig.
- Rosenberg, G. O., 1904: Über die Individualität der Chromosomen im Pflanzenreich. Flora, Bd. 93.
- Rückert, J., 1894: Zur Eireifung bei Copepoden. Anat. Hefte, Abt. 1.
- Schreiner, A. und K. E., 1906, 1: Neue Studien über die Chromatinreifung der Geschlechtszellen. II. Reifung der männlichen Geschlechtszellen von *Salamandra maculosa* (Laur.), *Spinax niger* (Bonap.) und *Myxine glutinosa* (L.). Arch. de Biol., T. 22.
- Dieselben, 1906, 2: Neue Studien über die Chromatinreifung der Geschlechtszellen. III. Die Reifung der Geschlechtszellen von *Ophyotrocha puerilis* (Clprd. Meß.). Anat. Anz., Bd. 29.
- Strasburger, E., 1904: Über Reduktionsteilung. Sitz.-Ber. d. Königl. Preuss. Akad. d. Wiss.
- Sutton, W. S., 1902: On the Morphology of the Chromosome Group in *Brachystola magna*. Biol. Bull., Vol. 4.
- v. Tellyesniczky, K., 1907: Die Entstehung der Chromosomen. Evolution oder Epigenese? Berlin-Wien.
- Van Beneden, E., 1883: Recherches sur la maturation de l'œuf, la fécondation et la division cellulaire. Gand et Leipzig.

## Erklärung der Abbildungen auf Tafel XI und XII.

Die Abbildungen sind mit Zeiss' Apochromat 2 mm (Apert. 1,40) und Kompensationsokular 12 unter Benutzung des Abbeschen Zeichenapparates ausgeführt, wobei der Abstand der Zeichenebene von der Ebene des Tisches 17 1/2 cm betrug. Sie betreffen sämtlich Kernteilungsfiguren des Feuersalamanders. Die Zahlen geben die Länge der Schleifen (in den Figuren) in halben Millimetern an. Bei der lithographischen Reproduktion sind die Grössenverhältnisse nicht immer völlig genau wiedergegeben worden, was ich bei einer eventuellen Nachmessung zu beachten bitte.

### Tafel XI.

Fig. 1—4. Muttersternformen von „grossen Spermatogonien“ in Polansicht. Hermannsches Gemisch, Safranin.

Fig. 5--10. Spermatocyten, Tonnenstadien der heterotypischen Teilung. Fig. a zeigt diejenigen Chromosomen, welche in der Seitenansicht über, Fig. b diejenigen, welche unter der Spindel liegen. Aus Zupfpräparaten. Schwaches Flemmingsches Gemisch, Safranin.

**Tafel XII.**

Kernteilungsfiguren der Salamanderlarve. Starkes Flemmingsches Gemisch, Safranin.

Fig. 11--13. Knäuelformen, Fig. 14 und 15 Muttersterne; von Bindegewebszellen des parietalen Bauchfelles.

Fig. 16--18. Übergangsformen zwischen Knäuel und Mutterstern; von Epithelzellen des Kiemenblattes.

Aus dem anatomisch-biologischen Institut zu Berlin.

## **Durch Radiumbestrahlung hervorgerufene Veränderungen in den Kernteilungsfiguren der Eier von *Ascaris megalocephala*.**

Von  
**Paula Hertwig.**

Hierzu Tafel XIII.

In den letzten Jahren sind zahlreiche Arbeiten über die Wirkung des Radiums auf tierische und pflanzliche Gewebe erschienen, und die Veränderungen und Missbildungen, die durch die Bestrahlung hervorgerufen werden, sind an den verschiedensten Objekten auf das sorgfältigste untersucht worden. Bei der Lösung der Frage über die Ursache der Schädigung ist häufig die Ansicht geäußert worden (Schwarz, Schaper), dass die Radiumstrahlen eine Zersetzung des Lecithins hervorrufen, und dass hierdurch nun die Störungen in der Entwicklung der Zellen ausgelöst werden. Zu einer anderen Ansicht gelangte O. Hertwig in seinen Versuchen über die Radiumkrankheit tierischer Keimzellen; er nimmt eine direkte Schädigung des Chromatins durch die Bestrahlung an, gestützt auf die Beobachtungen, die er an den durch Radium geschädigten Eiern und Samenfäden des Frosches und Seeigels machte. Um die Wirkung des Radiums auf die Kernsubstanz auch noch an einem anderen Objekt darzutun, stellte ich auf Veranlassung meines Vaters die Versuche über die Wirkung von Radiumstrahlen auf das Ei von *Ascaris megalocephala* an.

Die Eier des Pferdespulwurms eignen sich für derartige Versuche ganz besonders gut, da sie ohne alle Schwierigkeiten der Einwirkung der Radiumstrahlen ausgesetzt werden können. Auch ist das Chromatin während der ersten Teilungsstadien in einer so durchaus übersichtlichen Weise angeordnet, wie wir es bei keinem anderen tierischen Ei antreffen. Daher kommt dieses Material für Chromatinuntersuchungen in erster Linie in Frage. Schon vor meinen Untersuchungen über die Radiumwirkung auf

Ascariseier sind einige Arbeiten über dasselbe Gebiet erschienen, die Abhandlungen von Perthes: „Versuche über den Einfluss von Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Zellteilung von *Ascaris megalocephala*“, und von W. S. Lazarus-Barlow and Victor Bonney „The influence of Radio-Activity on the division of animal cells“.

Diese beiden Arbeiten beschäftigen sich hauptsächlich mit den Beobachtungen, die am lebenden Objekt zu machen sind, und beschreiben, übereinstimmend mit meinen Resultaten, dass infolge der Bestrahlung eine Verzögerung der Teilungen eintritt, dass sich die Eier meistens bis zur Morula entwickeln und dann absterben. Barlow und Bonney geben ferner an, dass eine kurze Bestrahlung beschleunigend auf die Teilungen einwirke, eine Beobachtung, die ich nicht bestätigen kann, trotzdem ich zu diesem Zweck einige Versuche mit einer Bestrahlungsdauer von 5—10 Minuten anstellte. Auch scheinen mir die von Barlow und Bonney aufgefundenen Resultate sehr ungenau zu sein, da sich die Eier unter recht ungünstigen Lebensbedingungen befanden (covered with a layer of 10% gelatine, made up with 1% boracic acid), und daher die Embryonen nicht alle auf den gleichen Entwicklungsstadien waren. Wie begreiflich, wird dadurch der Vergleich mit den normalen Kontrollen sehr erschwert, wenn nicht unmöglich gemacht.

Perthes beschreibt in seiner Arbeit auch die Kernveränderungen, die er an gefärbten Totalpräparaten und Schnitten untersucht hat. Er kommt dabei zu dem Resultat, dass Zentrosomen und Spindelfasern gleich deutlich in bestrahlten und unbestrahlten Eiern sind, dass aber Unregelmässigkeiten an den Chromosomen bemerkt werden können. Er findet im Verlauf der Schleifen knollenförmige Auftreibungen und bei einem Schnittpräparat an Stelle der zwei Chromosomen von *Ascaris megalocephala univalens* mehrere ungleiche Stücke. Er lässt es aber dahingestellt, ob diese nicht vielleicht durch Zerschneiden der Schleifen entstanden sind.

### Versuchsanordnung.

Die Spulwürmer wurden frisch geschlachteten Pferden auf dem Berliner Schlachthof entnommen und wurden, wenn nicht gleich benutzt, in physiologischer Kochsalzlösung auf dem Thermo-

statten aufgehoben. Auf diese Weise blieben die Tiere längere Zeit lebendig, trotzdem gebrauchte ich niemals Würmer, die älter als zwei Tage waren, und von denen sich die Kontrolleier auch stets als einwandfrei erwiesen. Zu den Experimenten wurden Eier von *Ascaris megalocephala bivalens* verwandt, nur bei einer Versuchsreihe *Asc. meg. univalens*.

Die Eier wurden aus dem unteren Drittel des Uterus dem frisch getöteten Wurm entnommen und meistens sofort der Radiumwirkung ausgesetzt. Nur in einigen Versuchen waren die Eier während der Bestrahlung schon zweigeteilt oder standen dicht davor. — Die von mir gebrauchten drei Radiumpräparate hatten eine Aktivität von 7,4 mg reines Radiumbromid, 5,3 mg, und 2,0 mg. Die Präparate waren in Kapseln eingeschlossen, nach oben durch eine Glimmerschicht gedeckt. Um die Verständigung zu erleichtern, habe ich im folgenden, entsprechend der Aktivität, die Bezeichnungen R. I, R. II, R. III eingeführt.

Die Anordnung der einzelnen Versuche war wie folgt: Die Eier wurden auf einen mit Agar als Klebemittel bestrichenen Objektträger gebracht und zwar nur innerhalb eines vorher mit Diamantstift bezeichneten kleinen Bezirkes. Darüber wurde die Radiumkapsel gelegt, gestützt auf Glasleisten, so dass der Abstand von den Eiern einige wenige Millimeter betrug. Um das Eintrocknen zu verhindern wurde das Präparat mit der dazu gehörigen Kontrolle in die feuchte Kammer bei 16°—21° Celsius gestellt. Bei diesem Verfahren scheinen mir schädliche Temperaturschwankungen am besten ausgeschaltet zu werden. Die Eier wurden bei den verschiedenen Versuchen  $\frac{1}{2}$  bis zu 48 Stunden bestrahlt und dann entweder sofort, oder nach längerem Aufenthalt in der feuchten Kammer fixiert. Als Fixationsflüssigkeit gebrauchte ich ein Alkohol-Eisessiggemisch, (vier Teile Alkohol absolutus und ein Teil Eisessig). Gefärbt wurde mit Grenachers Boraxkarmin und mit Salzsäure-Alkohol differenziert. Die Präparate wurden in Cedernöl aufgehellte und eingeschlossen, mit Canadabalsam umrandet.

Neben diesen Totalpräparaten habe ich auch einige Versuchsreihen zur Erlangung von Schnittpräparaten angestellt, um feinere Untersuchungen der Veränderungen, die am Chromatin eintraten, zu ermöglichen. Da ich nur wenige Eier auf einmal bestrahlen konnte, kam es darauf an, eine brauchbare Versuchsanordnung zu finden, um möglichst wenig Material zu verlieren. Zu diesem



Zweck klebte ich die Eier auf kleine flache Stücke von Niere oder Gehirn, deren Fixierungsflüssigkeit gut ausgewaschen war. Dann wurden die Eier in derselben Weise wie bei den anderen Versuchen bestrahlt und zu geeigneten Zeiten mit den Nieren- oder Gehirnplättchen fixiert, in Alkohol absolutus gut entwässert, in Chloroform gebracht und nach bekannten Methoden vorsichtig in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden parallel zur Oberfläche der Scheiben angefertigt, 15  $\mu$ , einige auch 10 oder 20  $\mu$  dick. Diese Präparate wurden nach Heidenhain gefärbt.

### Ergebnisse.

#### Beobachtungen am lebenden Objekt.

Die Eier einer Kontrollkultur entwickelten sich unter den von mir oben angegebenen Lebensbedingungen durchweg gleichmässig, und zwar so, dass auf einem Objektträger alle Eier fast zu derselben Zeit die Zweiteilung begannen, ebenso die Vierteilung und so fort. Nach Ablauf von 13–14 Tagen waren die Kontrolleier zu fertigen Würmern ausgebildet, bei denen man Bewegungen beobachten konnte. Anders fiel das Endresultat bei den mit Radium bestrahlten Kulturen aus. Bei verschiedenen Versuchen, bei denen ich die Eier  $\frac{1}{2}$  Stunde bis fünf Stunden bestrahlte, fanden stets die ersten Teilungen in anscheinend normaler Weise statt, aber die Entwicklung war im Verhältnis zu den Kontrollen stark verlangsamt. Auch hier zeigten jedoch fast immer alle Eier auf einem Objektträger die gleiche Entwicklungsphase, ein Beweis, dass alle Eier eines Präparats gleichmässig stark von den Strahlen getroffen waren. Während nun aber nach 24 Stunden die Kontrollen zweigeteilt waren, blieben die bestrahlten Eier noch ungeteilt. Nach 48 Stunden waren die Kontrollen 4–6 geteilt, die Radiumeier erst zweigeteilt. Während sich in der Zeit von drei Tagen die normalen Eier zu kleinen Morulae entwickelt hatten, deren Blastomerenzahl nicht mehr leicht zu bestimmen war, waren die geschädigten Eier erst viergeteilt. — Im weiteren Verlauf der Entwicklung finden anormale Teilungen statt, die Blastomeren bilden einen unregelmässigen Haufen und sterben schliesslich ganz ab.

Nur in wenigen Versuchen habe ich diese Entwicklung bis zum Ende verfolgt, so in dem Versuch A. Das Experiment verlief wie folgt:

Am 29. Oktober 1910 wurden die dem frischgetöteten Wurm entnommenen Eier von  $10^{30}$ — $11^{35}$ , also eine Stunde, mit Radium III bestrahlt und dann in eine feuchte Kammer bei Stubentemperatur gestellt. Am 31. Oktober, 10 Uhr früh, waren die Kontroll-eier viergeteilt, die Blastomeren bildeten einen Rhombus; die meisten der Radiumeier waren erst zweigeteilt, einige drei-, wenige viergeteilt im T-Stadium. Einen Tag später, am 1. November hatten sich die Kontrollen zu kleinen Morulae von 6—8 Blastomeren entwickelt, die meisten Radiumeier waren erst viergeteilt. Am 3. November war der Unterschied in der Blastomerenzahl nicht so deutlich sichtbar, da beide Präparate auf dem Morulastadium standen. Am 7. November zeigten die Radiumeier Zerfallserscheinungen und starben bald darauf ganz ab, während sich die Kontrollen am 11. November zu fertigen Würmern entwickelt hatten.

Bei den anderen von mir angestellten Versuchen fixierte ich die Eier schon auf dem Zwei- oder Vierteilungsstadium. Die Versuche seien hier kurz angegeben.

Eier, die am zweiten Tag fixiert wurden.

Versuch G. Die Eier wurden am 18. November 1910 eine Stunde mit Radium I bestrahlt. Am 19. November um  $1\frac{1}{2}$  Uhr wurden sie fixiert, die Radiumeier sind in der Zweiteilung begriffen, die Kontrollen schon zum grössten Teil viergeteilt.

Versuch 3. Es wurde am 6. Januar 1911 eine Stunde mit R. I bestrahlt. Am 7. Januar 5 Uhr wurden die Eier fixiert und standen auf derselben Entwicklungsstufe wie in Versuch G.

Versuch E. und J. Am 18. November wurden Eier drei Stunden mit R. III bestrahlt. Als die Eier am 19. November eingelegt wurden, waren die bestrahlten Eier in der Zweiteilung begriffen, zum Teil schon zweigeteilt, die Blastomeren bildeten einen Rhombus.

Versuch 9. Eier, die am 21. Januar 1911  $\frac{3}{4}$  Stunden mit R. I bestrahlt waren, wurden am 22. Januar um ein Uhr fixiert. Sie waren im Begriff, sich in zwei Blastomeren zu teilen; die Kontrolleier teilten sich in vier Teile.

Eier, die am dritten Tag fixiert wurden.

Versuch 4. Die Eier wurden am 18. November 1910 eine Stunde mit R. I bestrahlt und waren am 20. November 9 Uhr

in Vierteilung begriffen. Die Kontrollen waren viergeteilt mit ruhendem Kern.

Versuch b. Die Eier wurden am 7. Januar 1911 zwei Stunden mit R. I bestrahlt, am 9. Januar um 1 $\frac{1}{2}$  Uhr fixiert. Sie sind in der Zweiteilung begriffen, zum Teil noch ungeteilt. Die Kontrollen zeigen die T-förmige Anordnung der Blastomeren im Vierteilungsstadium. Ebenso Versuch 12. Einige Eier waren am dritten Tag schon dreigeteilt.

Versuch K. 1 $\frac{1}{2}$  Stunden mit R. II am 18. November 1910 bestrahlt. Am 20. November um 9 Uhr fixiert. Die Radiumeier sind in der Vierteilung begriffen.

Aus diesen Angaben kann man entnehmen, dass die Verzögerung in der Teilung von der Länge der Bestrahlung deutlich beeinflusst wird. Eier, die eine Stunde mit R. I bestrahlt waren (IV) sind weiter entwickelt als wie Eier, die zwei Stunden mit R. I bestrahlt waren (b). Ferner ist auch die Wirkung des stärkeren Präparats ersichtlich; eine einstündige Bestrahlung mit R. I (G., 3) wirkt ebenso stark, wie eine dreistündige mit R. III (E. J.).

Etwas anderer Art sind die Störungen, die bei einer Bestrahlung von 21—48 Stunden auftreten. Die Eier kamen nicht über die Zweiteilung hinaus, ein grosser Teil blieb sogar ungeteilt. In zwei Fällen habe ich an vereinzelter Eiern Knospenfurchung beobachten können, indem an der einen Blastomere von zweigeteilten Eiern vier kleinere Zellen auflagen. Leider war das Karminpräparat nur schwach gefärbt, so dass die Kernverhältnisse nicht näher untersucht werden konnten.

In fünf Versuchen wählte ich eine lange Bestrahlungsdauer.

Versuch 13. Die Eier wurden am 18. November 1910 21 Stunden mit R. I bestrahlt und sechs Stunden nach Abheben der Kapsel fixiert. Die Eier waren ungeteilt, einige wenige zweigeteilt. Die Kontrolle war im Begriff der Vierteilung.

Versuch 4. Am 6. Januar 1911 wurden die Eier 24 Stunden mit R. I bestrahlt und sieben Stunden nach Schluss der Bestrahlung waren die Eier noch ungeteilt. Kontrolle wie Kontrolle 8.

Versuch 8. Vom 6.—7. Januar 1911, 21 Stunden mit R. II bestrahlt und 13 Stunden nach Schluss der Bestrahlung fixiert. Einige Eier waren zweigeteilt, andere ungeteilt. Manchmal war Knospenfurchung zu beobachten. Die Kontrollen waren vier- und achtgeteilt.

**Versuch 15.** Die Eier wurden 48 Stunden bestrahlt (vom 21.—23. Januar 1911) und gleich darauf fixiert. Die Eier sind teils ungeteilt, teils zweigeteilt.

**Versuch 16.** 48 Stunden mit R. II bestrahlt (vom 21. Januar bis 23. Januar 1911) und 19 Stunden später eingelegt. Viele Eier waren zweigeteilt, andere ungeteilt. Auftreten von Knospenfurchung.

### **Kernuntersuchungen.**

Um die Ursachen der verlangsamten Entwicklung und das schliessliche Absterben der Embryonen zu erklären, wurden die Eier wie oben angegeben fixiert und gefärbt. An den Präparaten konnte man sehen, dass Centrosom und Spindelfasern in normaler Weise vorhanden waren, aber an dem Chromatin konnte man Schädigungen erkennen. Die Veränderungen an der Kernsubstanz können am besten während der Teilung beobachtet werden; die pathologischen Erscheinungen am ruhenden Kern nachzuweisen ist schwieriger, ich habe mich daher auf die Beobachtung des Chromatins während der Zellteilung beschränkt.

Bei den geschädigten Eiern unterblieb die normale Schleifenbildung, sowohl bei *Ascaris megalocephala bivalens* als bei *univalens*. An ihrer Stelle bildeten sich Chromatinkörnchen, so dass die Teilungsfiguren der zwei ersten Stadien Ähnlichkeit mit den Teilungsfiguren der somatischen Zellen erhielten, bei denen die Diminution schon eingetreten ist. Nur in vereinzelten Zellen und dann meistens bei Eiern, bei denen man annehmen konnte, dass sie weniger von den Radiumstrahlen getroffen seien, bildeten sich die Schleifen aus, die dann aber auch öfters perlenschnurartiges Aussehen aufwiesen. In den meisten Fällen lagen die Körnchen so, dass sie deutlich einzeln wahrnehmbar waren. Eine derartige Anordnung in der Mitte der Spindelfigur, eine Phase, die dem Mutterstern entspricht, zeigt Fig. 1 aus dem Versuch 12 von *Ascaris univalens*. Dieselbe Figur, nur mit einer entsprechend grösseren Anzahl von Körnchen habe ich oft bei *bivalens* gesehen. Polansichten desselben Stadiums zeigen Fig. 3 und Fig. 10 aus dem Versuch b. Fig. 3 lässt hierbei eine Sonderung der Körnchen in vier Gruppen erkennen, die wohl ihrer Entstehung aus den vier Schleifen der Gattung *bivalens* entspricht. In Fig. 10, bei der der Schnitt schräg zur Spindelachse geführt

ist, erkennt man den Beginn des Auseinanderrückens der beiden Chromatinhaufen. In anderen Fällen ist die Körnchenbildung nicht so deutlich zu erkennen. Es kommt dann meistens zur Bildung zweier kompakter Platten in der Mitte der Spindel (Fig. 11, Versuch b). Es liegt aber bei diesen durch Eisenhämatoxylin gefärbten Präparaten nahe, eine dichtgedrängte Ansammlung von Körnchen anzunehmen, die nur durch ihr enges Zusammenliegen den Eindruck einer kompakten Masse hervorrufen.

Beim weiteren Verlauf der Teilungsvorgänge rücken die Körnchen nach beiden Seiten auseinander (Fig. 6, Versuch G; Fig. 9, Versuch b. Fig. 2, Versuch 9). Es kommt hierbei meistens nicht mehr zu einer gleichmässigen Verteilung des Chromatins auf beide Hälften (Fig. 2, 6 und 9). Auch sieht man häufig ein Zurückbleiben einzelner Körnchen während der Teilung (Fig. 6 und 9). Nach vollendeter Zweiteilung bildet sich der ruhende Kern.

Ähnliche Bilder erhält man bei den Eiern, die sich zur Vierteilung anschicken. Wie vorausszusehen, kommt es auch hier zu keiner Schleifenbildung, sondern es entstehen in beiden Blastomeren die vorhin beschriebenen Körnchenfiguren, die den Bildern, die wir bei der Zweiteilung gesehen haben, genau entsprechen (Fig. 4, Versuch a; Fig. 5, Versuch 12). Die Kernverhältnisse in den nun folgenden Stadien habe ich nicht näher untersucht.

Etwas anderen Charakter zeigen die Veränderungen der Eier, die 21 Stunden und länger bestrahlt wurden. Bei den Eiern, die gar nicht mehr zur Teilung kamen, sieht man häufig zwei bläschenförmige Kerne, männlicher und weiblicher Vorkern, getrennt im Plasma liegen. In einigen Fällen war es zu einer Verschmelzung dieser beiden Kerne gekommen, wie in Fig. 8 (Versuch 15), wo ein einziger grosser Kern im Plasma liegt, an dem sich noch die Zusammensetzung aus zwei Teilen erkennen lässt. Wahrscheinlich ist in diesem Fall die Teilung erst eingeleitet worden, dann aber nicht weiter fortgeschritten, wodurch es zur Bildung des einen grossen Kernes gekommen ist. Wie bei den Eiern, die sich in zwei Blastomeren teilen, die Verteilung des Chromatins auf die beiden Hälften stattfindet, ist mir nicht möglich anzugeben, da ich keine diesbezüglichen Präparate erhalten habe. Schon bei Eiern, bei denen die Plasmadurchschnürung noch nicht stattgefunden hat, wie bei Fig. 7 (Versuch 15), finden wir schon wieder ruhende Kerne, die ein fein granuliertes



Aussehen zeigen und ausserdem Ansammlungen von stark färbbarer Substanz besitzen, die sich siegelringartig auf der Oberfläche von Bläschen befindet oder in Nukleolen verteilt ist. Ähnliche Degenerationerscheinungen des Kerns sind auch bei Froschlarven gefunden worden, die durch Radiumstrahlen geschädigt worden waren.

Das Bild einer im Absterben begriffenen Zelle zeigt uns Fig. 3 (Versuch 8). Das Chromatin ist in feinen Körnchen in zwei kleinen runden Kernen enthalten. Dieses Ei würde sich wohl kaum mehr geteilt haben.

### Schlussfolgerungen.

Es bleibt nun noch übrig, aus den erhaltenen Ergebnissen die Folgerungen zu ziehen. Wir haben gesehen, dass man bei der Betrachtung der Teilungsvorgänge, abgesehen von einer Verzögerung, keine pathologischen Erscheinungen bemerkt. Es erfolgt eine Zweiteilung, Vierteilung usf., bis dann erst nach längerer Zeit Störungen auftreten, die zum Zerfall führen. Perthes äussert sich hierzu wie folgt: „Die Schädigung durch die Radiumstrahlen tritt nicht unmittelbar in Erscheinung, sondern äussert sich erst später in Verlangsamung der Zellteilung, im unregelmässigen Verlauf der Entwicklung und in der Entstehung abnormer Entwicklungsprodukte“. Wenn man sagt: die Schädigung tritt nicht unmittelbar in Erscheinung, sondern äussert sich erst später, so scheint es, als ob man von einer latenten Wirkung der Radiumstrahlen reden könne. Man muss sich hier aber hüten, den Anschein zu erwecken, als ob man zuerst gar keinen schädlichen Einfluss der Bestrahlung merken könnte. Denn schon gleich bei der ersten Teilung zeigen sich pathologisch veränderte Teilungsfiguren, wie die Kernuntersuchungen gelehrt haben. Latent bleibt allein für längere Zeit der Einfluss des geschädigten Chromatins auf die Plasmateilungen.

Das wichtigste Resultat, das durch die Versuche gewonnen ist, besteht in dem Nachweis, dass durch die Radiumstrahlen eine direkte Schädigung des Chromatins hervorgerufen wird. Wir haben gesehen, dass Centrosom und Spindelfasern gut ausgebildet sind und auch ihre normale Stellung in der Zelle einnehmen. Eine Schädigung des Plasma anzunehmen, liegt kein Grund vor, da keine Veränderungen wahrzunehmen sind und zumal die



Plasmateilungen in der üblichen Weise erfolgen. Um so leichter sichtbar sind die Störungen, die am Chromatin auftreten, wie wir oben gezeigt haben. Es liegt daher kein Grund vor, mit Schwarz, Schaper und auch Perthes anzunehmen, dass das Radium nur indirekt das Chromatin beeinflusse. So sagt Perthes: „Vieles deutet darauf hin, dass die chemischen Wirkungen der Radiumstrahlen in der lebenden Zelle die Entstehung von Stoffen veranlassen, die ihrerseits wieder das Chromatin des Kernes schädigen“. Mir scheint es mehr der Sachlage zu entsprechen, eine direkte Einwirkung des Radiums auf das Chromatin anzunehmen.

Es liegt nun noch die Frage nahe, wie kommen die so konstant auftretenden Chromatinkörnchen zustande. Es sind hier zwei Deutungen möglich. Entweder hat man es mit regellosen Zerfallsprodukten zu tun. In diesem Fall werden weitere Untersuchungen über die Einwirkung von Radiumstrahlen auf die Eier von *Ascaris megaloccephala* ohne besonderes Interesse sein. Oder aber, und diese Annahme scheint mir nicht unmöglich, liegt hier durch die Radiumschädigung eine Auflösung der Sammelchromosomen in Einzelchromosomen vor. Die Hypothese Boveris, dass die Schleifen, die bei der Teilung von *Ascaris megaloccephala* auftreten, Sammelchromosomen sind, ist durch die Ausnahmestellung, die sie in bezug auf Grösse und Zahl einnehmen, und durch die Erscheinung der Diminution äusserst wahrscheinlich. Es wäre daher auch ganz gut denkbar, dass der Verband, der die einzelnen Chromosomen in den Schleifen zusammenhält, durch die pathologischen Veränderungen gelockert, und so ein Zerfall der Schleifen in die einzelnen Bestandteile herbeigeführt wird. Nimmt man diese Hypothese an, so liessen sich mit Hilfe von Experimenten noch verschiedene Fragen lösen. Es wäre interessant festzustellen, wie sich die Chromosomen bei den weiteren Teilungsstadien verhalten, besonders während der Diminution und ob es noch zur Bildung von Geschlechtszellen kommt. Ferner müsste man nachweisen können, ob das von Boveri und Boring beschriebene Heterochromosom vorhanden ist. Ich habe kein konstant auftretendes grösseres Zerfallstück beobachten können, das dem von Boveri beschriebenen Heterochromosom entsprechen könnte, aber ich kann nach meinen Präparaten zu keinem sicheren Resultat kommen. Ferner

liesse sich durch derartige Experimente vielleicht noch näherer Aufschluss über das Wesen der Schleifenenden geben, wenn man deren Verhalten bei dem Zerfall genau verfolgt. Um diese Fragen zu lösen, wäre es erforderlich, erneute Versuche anzustellen, eine Aufgabe, die sich vielleicht lohnen würde, wenn man durch die Untersuchungen die von Boveri aufgestellten Hypothesen stützen könnte. Ein negatives Ergebnis wäre allerdings ohne alle Beweiskraft, da man den Einwurf, die auftretenden Chromatinteilchen seien willkürliche Zerfallsprodukte, nicht von der Hand weisen könnte.

### Literaturverzeichnis.

- Barlow, Lazarus, W. S. and Bonney, Victor: The influence of Radio-Activity on the division of animal cells. Archives of the Middlesex Hospital, Vol. 15, 1909.
- Boveri, Th.: Zellenstudien I. Jena 1887.
- Derselbe: Zellenstudien II. Jena 1888.
- Derselbe: Über die Entstehung des Gegensatzes zwischen den Geschlechtszellen und den somatischen Zellen bei *Ascaris meg.* Sitz.-Ber. d. Ges. f. Morph. u. Phys. in München, Bd. 8, 1892.
- Derselbe: Die Blastomerenkerne von *Ascaris meg.* und die Theorie der Chromosomenindividualität. Arch. f. Zellforsch., Bd. 3, 1909.
- Derselbe: Über Geschlechtschromosomen bei Nematoden. Arch. f. Zellforsch., Bd. 4, 1910.
- Boring, Alice M.: A small chromosome in *Ascaris megalocephala*. Arch. f. Zellforsch., Bd. 4, 1910.
- Hertwig, O.: Die Radiumkrankheit tierischer Keimzellen. Ein Beitrag zur experimentellen Zeugungs- und Vererbungslehre. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 77, Abt. II, 1911.
- Perthes: Versuche über den Einfluss der Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Zellteilung. Deutsch. Med. Wochenschr., 1904.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel XIII.

Die Zeichnungen wurden in der Höhe des Objektisches mit dem Abbeschen Zeichenapparat angefertigt. Die angewandte Vergrößerung ist immer Zeiss' Linse F. Okular 4.

- Fig. 1. 10  $\mu$  dicker Schnitt durch ein Ei von *Ascaris meg. univalens*, das am 21. Januar 1911 2 Stunden mit R. I bestrahlt worden war und am 23. Januar 1911 fixiert wurde. Färbung mit Eisenhämatoxylin nach Heidenhain.
- Fig. 2. 15  $\mu$  dicker Schnitt durch ein Ei von *Ascaris meg. univalens*, das am 21. Januar 1911  $\frac{3}{4}$  Stunden mit R. I bestrahlt worden war und am 22. Januar 1911 fixiert wurde. Färbung wie Fig. 1.
- Fig. 3. 15  $\mu$  dicker Schnitt durch ein Ei von *Ascaris meg. bivalens*, das am 7. Januar 1911 mit R. I bestrahlt worden war und am 9. Januar 1911 fixiert wurde. Färbung wie Fig. 1.
- Fig. 4. 10  $\mu$  dicker Schnitt durch ein Ei von *Ascaris meg. univalens*, das am 23. Januar 1911 kurz vor der Zweiteilung 1 Stunde mit R. I bestrahlt worden war und am 24. Januar 1911 fixiert wurde. Färbung wie Fig. 1.
- Fig. 5. Totalpräparat eines Eies von *Ascaris meg. bivalens*, das am 18. November 1910  $1\frac{1}{2}$  Stunden mit R. II bestrahlt worden war und am 20. November 1910 fixiert wurde. Färbung mit Boraxkarmin.
- Fig. 6. Totalpräparat eines Eies von *Ascaris meg. bivalens*, das am 18. November 1910 1 Stunde mit R. I bestrahlt worden war und am 19. November 1910 fixiert wurde. Färbung wie Fig. 5.
- Fig. 7 und 8. 15  $\mu$  dicke Schnitte durch Eier von *Ascaris meg. univalens*, die 48 Stunden mit R. I bestrahlt worden waren und gleich darauf fixiert wurden. Färbung wie Fig. 1.
- Fig. 9. 15  $\mu$  dicker Schnitt durch ein Ei von *Ascaris meg. bivalens*, das am 7. Januar 1911 2 Stunden mit R. I bestrahlt worden war und am 9. Januar 1911 fixiert wurde. Färbung wie Fig. 1.
- Fig. 10. 15  $\mu$  dicker Schnitt durch ein Ei von *Ascaris meg. bivalens*, das am 7. Januar 1911 2 Stunden mit R. I bestrahlt und am 9. Januar 1911 fixiert wurde.
- Fig. 11. 15  $\mu$  dicker Schnitt durch ein Ei von *Ascaris meg. bivalens*, das am 7. Januar 1911 2 Stunden mit R. I bestrahlt wurde und am 9. Januar 1911 fixiert wurde.
- Fig. 12. Totalpräparat eines Eies von *Ascaris meg. bivalens*, das vom 6. Januar 1911 bis 7. Januar 1911 21 Stunden lang mit R. II bestrahlt und 13 Stunden darauf fixiert wurde.

## Literarisch-kritische Rundschau.

### **Handbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustiere.**

Bearbeitet von H. Baum-Dresden, J. Crokos-Wien, H. Dexler-Prag, W. Ellenberger-Dresden, G. Günther-Wien, G. Illing-Dresden, M. Lungwitz-Dresden, P. Martin-Giessen, E. Moser-München, M. Pflücke-Dresden, O. Rubeli-Bern, R. Schmaltz-Berlin, A. Stoss-München, M. von Süssdorf-Stuttgart, K. von Tellesnitschky-Budapest, J. Tereg-Hannover, A. Trautmann-Dresden, O. Zietzschmann-Zürich. Herausgegeben von W. Ellenberger. III. Band (Schluss).

Mit 1493 Textabbildungen. Berlin, P. Parey, 1911. Preis 22 Mark.

Mit dem vorliegenden Band kommt ein Werk zum Abschluss, zu dem man, mag es auch im einzelnen hier und da zu berechtigten Ausstellungen Anlass geben, doch die veterinär-anatomische Wissenschaft nur beglückwünschen kann. Der erste Band des weit über 100 Druckbogen starken Gesamtwerkes erschien im Jahre 1906 und es ist gewiss kein geringes Verdienst des ja auch in den Kreisen unserer Fachkollegen wohlbekannten Herausgebers, dass er dieses für die Veterinärmedizin fundamentale Werk zusammen mit 17 Fachkollegen in der kurzen Zeit von fünf Jahren zu einem glücklichen Ende geführt hat. Auch für uns menschliche Anatomen ist das Werk von nicht zu unterschätzender Bedeutung. Mag auch vieles darin reine Kompilation sein, es ist doch andererseits auch eine gewichtige Summe von Originalarbeit in ihm niedergelegt.

In dem hier zu besprechenden Schlussband finden die Verdauungs- und Atmungsorgane ihre Besprechung, an der in hervorragender Weise der Herausgeber selbst beteiligt erscheint.

Die letzten Jahre haben uns zahlreiche, teils recht umfangreiche Arbeiten, zumeist in Form von Dissertationen aus dem Ellenbergerschen Laboratorium gebracht, in welchem der Herausgeber auf breitester Basis und in ganz systematischer Weise das Studium der mikroskopischen Anatomie unserer Haustiere in Angriff genommen hat. Im wesentlichen sind es diese Studien, auf welche Ellenberger seine Besprechung des Baues der Verdauungsorgane gründet, sie ist ohne Zweifel in allen Teilen ganz ausgezeichnet durchgearbeitet und von grösster Vollständigkeit, und man merkt auf Schritt und Tritt, dass der Autor hier aus dem vollen Borne eigner Arbeit und Anschauung schöpft.

Ausser dem Herausgeber ist an diesem Kapitel noch Illing beteiligt, er hat den Bau der Zähne bearbeitet und sich auch mit dieser ja etwas spröden Materie ganz gut abgefunden. Etwas mehr Ausführlichkeit würde allerdings dem grossen Rahmen des Werkes besser entsprochen haben.

Ferner treffen wir noch aus der Feder von Zietzschmann eine gedrängte, aber recht übersichtliche und instruktive Darstellung vom Verdauungsapparat der Vögel. Die letzteren sind im allgemeinen in dem Werke recht stiefmütterlich, bezüglich mancher Organe und Organsysteme sogar überhaupt nicht behandelt.

Die Schilderung der mikroskopischen Anatomie der Atmungsorgane hat von Süssdorf geliefert. Sie ist textlich recht gut und vollständig, aber die Ausführungen des Autors werden nicht in genügender Weise durch Abbildungen unterstützt.

Den Schluss des Werkes bildet Trautmann mit einer Darstellung des Zwerchfelles und der serösen Häute.

R. Krause, Berlin.

**Vialleton, L., Éléments de Morphologie des Vertébrés.** Avec 304 figures et 21 tableaux dans le texte. Paris, Octave Doin et fils, 1911.

In seinem 1911 erschienenen Lehrbuch der Morphologie der Wirbeltiere hat der rühmlichst bekannte Verfasser seine Aufgabe in vielseitiger Weise und in leicht verständlicher Darstellung durchgeführt. Vergleichende Entwicklungsgeschichte, wie vergleichende Anatomie der Organe werden von ihm gleichmässig in zwei grösseren Abschnitten behandelt. Hieran schliesst sich ein dritter Teil, in welchem die Hauptergebnisse der paläontologischen Forschung besprochen und die wichtigsten fossilen Formen der Wirbeltiere beschrieben werden. Alle drei Abschnitte sind mit zahlreichen, zum Teil in Buntdruck ausgeführten, lehrreichen Abbildungen aus den Gebieten der Entwicklungsgeschichte, vergleichenden Anatomie und Paläontologie versehen. Ein vierter Schlussteil handelt endlich über allgemeine Probleme der Entwicklungslehre, über Korrelation und rudimentäre Organe, über die Theorie der Rekapitulation, über das biogenetische Grundgesetz und das ontogenetische Causalgesetz, über die Bedeutung der Klassifikation, über die Begriffe Spezies, Genus, Familie usw.

In diesem vierten Teil schliesst sich Vialleton im allgemeinen den Anschauungen an, welche Oscar Hertwig in seinem ontogenetischen Causalgesetz ausgesprochen hat. Zur Verbreitung derselben in Frankreich hat Vialleton schon vorher beigetragen durch seine lesenswerte Schrift „Un problème de l'évolution. La théorie de la récapitulation des formes ancestrales au cours du développement embryonnaire.“ (Montpellier 1908.)

Was dort in zehn Vorlesungen des breiteren durchgeführt ist, hat Vialleton in seinem Lehrbuch in kürzerer Form zusammengefasst. Dabei kommt er auch in seinem Résumé zu dem auf Seite 748 formulierten Ergebnis. „En somme l'embryologie et l'anatomie comparées montrent que les êtres vivants se forment d'après des lois régulières et en allant du simple au complexe mais il y a loin de là parler d'une répétition des formes ancestrales au cours du développement ontogénique; car les structures reproduites pendant ce dernier sont trop générales et d'un caractère trop indéterminé pour permettre de reconstruire les ancêtres réels de l'espèce. Et cependant c'est bien ainsi que l'entendent les partisans de la loi biogénétique lorsqu'ils expliquent maintes structures de l'embryon par un rappel ancestral, lorsqu'ils interprètent la plupart des faits embryologiques comme la reproduction de structures ancestrales hypothétiques, que ne justifient pas même, le plus souvent, les données paléontologiques. C'est pourquoi la loi biogénétique

doit être rejetée dans son sens strict et comme permettant de reconstituer par l'étude de l'ontogénie la série réelle des ancêtres d'une espèce."

Am Schluss seines Buches (S. 765) bezeichnet Vialleton die gegenwärtige Periode der Biologie mit einem von Le Dantec gebrauchten Ausdruck als eine „Krise des Transformismus“. Gerade dadurch, dass man die transformistischen Ideen angenommen habe, sei man zur Erkenntnis ihrer Unzulänglichkeit gekommen. So lange man nur in abstracto die Prinzipien selbst des Transformismus diskutiert habe, habe man nicht viel erreicht, aber von dem Tag an, als man die Theorie der Descendenz als feste Tatsache angenommen und die Anwendung davon gemacht habe, sei man sich bewusst geworden, dass doch die Sachen nicht so einfach liegen als man sich dachte und dass die nach einigen unvollkommenen Beispielen angenommenen Übergangsformen nicht in Wirklichkeit existiert haben könnten. So sei der klassische Transformismus durch die Transformisten selbst bekämpft worden (S. 765). Für die Krise des Transformismus hält Vialleton den Umstand für charakteristisch, dass sie nicht durch die Opposition der Gegner, sondern durch die Reflexion der Anhänger transformistischer Ideen hervorgerufen worden sei, jener Anhänger, welche den Widerspruch zwischen den Ideen und der wirklich beobachteten Entwicklung bemerkt haben.

So seien denn die Elemente der Morphologie der Wirbeltiere von Vialleton auch deutschen Lesern zur Beachtung und zu eingehenderem Studium empfohlen.

O. Hertwig.

**Haecker, Allgemeine Vererbungslehre**, 8°, VIII und 392 Seiten, 135 Textfiguren und 4 lithographische Tafeln. Braunschweig, Friedrich Vieweg u. Sohn. 1911.

**Baur, Einführung in die allgemeine Vererbungslehre**, 8°, 293 Seiten mit 80 Textfiguren, 9 farbigen Tafeln. Berlin, Gebr. Bornträger. 1911.

In der Erbliektitsforschung treten allmählich mit immer grösserer Schärfe zwei Arbeitsrichtungen hervor. Die eine sucht im wesentlichen mit den Hilfsmitteln der Physiologie auf dem Wege der Züchtung und Kreuzung in die Fragen der „Genetik“ einzudringen. Die zweite unternimmt es, unmittelbar die Vorgänge und Gestaltungsänderungen mittels morphologischer Methoden an den Elementen zu untersuchen, die heute als Grundlage für die Erbprozesse gelten: an den Erbzellen, den Brutzellen und den Geschlechtszellen.

Beide Richtungen, die physio-biologische und die morphobiologische Vererbungslehre, haben in der jüngsten Zeit eine hervorragende zusammenfassende Bearbeitung erfahren: die erste in der „Einführung in die experimentelle Vererbungslehre“ von Erwin Baur, der sich durch zahlreiche wichtige Arbeiten auf dem botanischen Gebiete der Erbforschung bekannt gemacht hat, die zweite in der „Allgemeinen Vererbungslehre“ von Valentin Haecker, dem bekannten, aus der Weismannschen Schule hervorgegangenen Verfasser der „Zellen- und Befruchtungslehre“.



Beiden Werken ist es gemeinsam, dass sie nicht nur oder wesentlich literarische Zusammenstellungen der in den Forschungsergebnissen der vergangenen Jahrzehnte niedergelegten Erfahrungen sein wollen. Vielmehr erhalten beide Bücher durch die reichhaltigen persönlichen Erfahrungen der Verfasser auf dem Gebiete ihrer Darstellung Leben und Überzeugungskraft.

Baur gibt in Form von 15 Vorlesungen unter wesentlicher Berücksichtigung seines eigenen Versuchsobjektes, des Löwenmaul, *Anthyrrhium* maius auf dem Wege induktiver und fast ganz hypothesenreiner Darstellung die Grundtatsachen der Vererbungserscheinungen wieder. Am bedeutsamsten ist die Grundvorstellung, dass die Vererbung als solche sich immer nur auf die bestimmte spezifische Art der Reaktion auf die Aussenbedingungen beziehe, nicht etwa auf das, was der Wahrnehmung als „Merkmal“ erscheint. Die zweite charakteristische Eigenart ist die scharfe Trennung der „Modifikationen“ von den im strengen Wortsinne vererbaren Variationen und Mutationen. Modifikationen vererben sich nicht, sondern sind Unterschiede, die durch den Wechsel von Aussenbedingungen hervorgerufen mit diesen entstehen und vergehen, ohne gewissermassen bleibende, d. h. erblich fixierte Reste in der Erbmasse zu hinterlassen. Diese moderne scharfe Sonderung klärt die viel umstrittene Frage der Vererbbarkeit erworbener Eigenschaften in geeigneter Weise: in jedem konkreten Fall ist jetzt eben mit der Hilfe der Erbzelle zu untersuchen, ob eine Modifikation oder eine Variation resp. Mutation vorliegt. An der Hand dieser leitenden Gesichtspunkte erörtert Baur mit grosser Klarheit und Schärfe und unter Hinweis auf die zahlreichen Beispiele der zoologischen und botanischen Erblichkeitsliteratur die „Spaltungsgesetze“: nicht nur die einfachen, sondern auch die komplizierten, auch die heute noch nicht geklärten Fälle. In einzelнем sind der Vererbung des Geschlechtes und den nicht wechselnden Vererbungserscheinungen besondere Kapitel gewidmet. Im Anschluss an diese Vorlesungen geht Baur noch auf die verwandten Erscheinungen, auf die Pseudogenese, die Pfropfbastardsfrage, die Xenienbildung ein, um mit einer Darstellung der Bedeutung der Erblichkeitsforschung für die Tier- und Pflanzenzüchtung und für die moderne Artbildungslehre sein Buch zu schliessen.

Auf seinen andersartigen Grundlagen, auf den Erscheinungen des Zellenlebens, baut Haecker die „Allgemeine Vererbungslehre“ auf. Mit grosser Ausführlichkeit erörtert er die Geschehnisse an den Erbzellen, wie sie sich nach den neusten Forschungsergebnissen heute darstellen. Wie so häufig bei diesen „letzten Dingen“ der mikroskopischen Erfahrung, kann man sich häufig nicht des Gedankens erwehren, dass vieles Hypothetische diesen Deutungen oder Wahrnehmungen anhafte. Haecker versäumt jedoch kaum je, auf die Scheidung von Hypothese und Tatsache Wert zu legen. Ganz im Sinne von Weismann gehalten und im Grunde von den Ergebnissen der Vererbungslehre noch nicht durchtränkt sind die Ausführungen von Haecker über die Vererbung der erworbenen Eigenschaften. Die experimentelle Bastardforschung, die Darstellung der eigentlichen Vererbungsphänomene, tritt dem Grundcharakter des Werkes entsprechend stark in den Hintergrund, so dass auch recht wichtige Entdeckungen neu getauft werden,

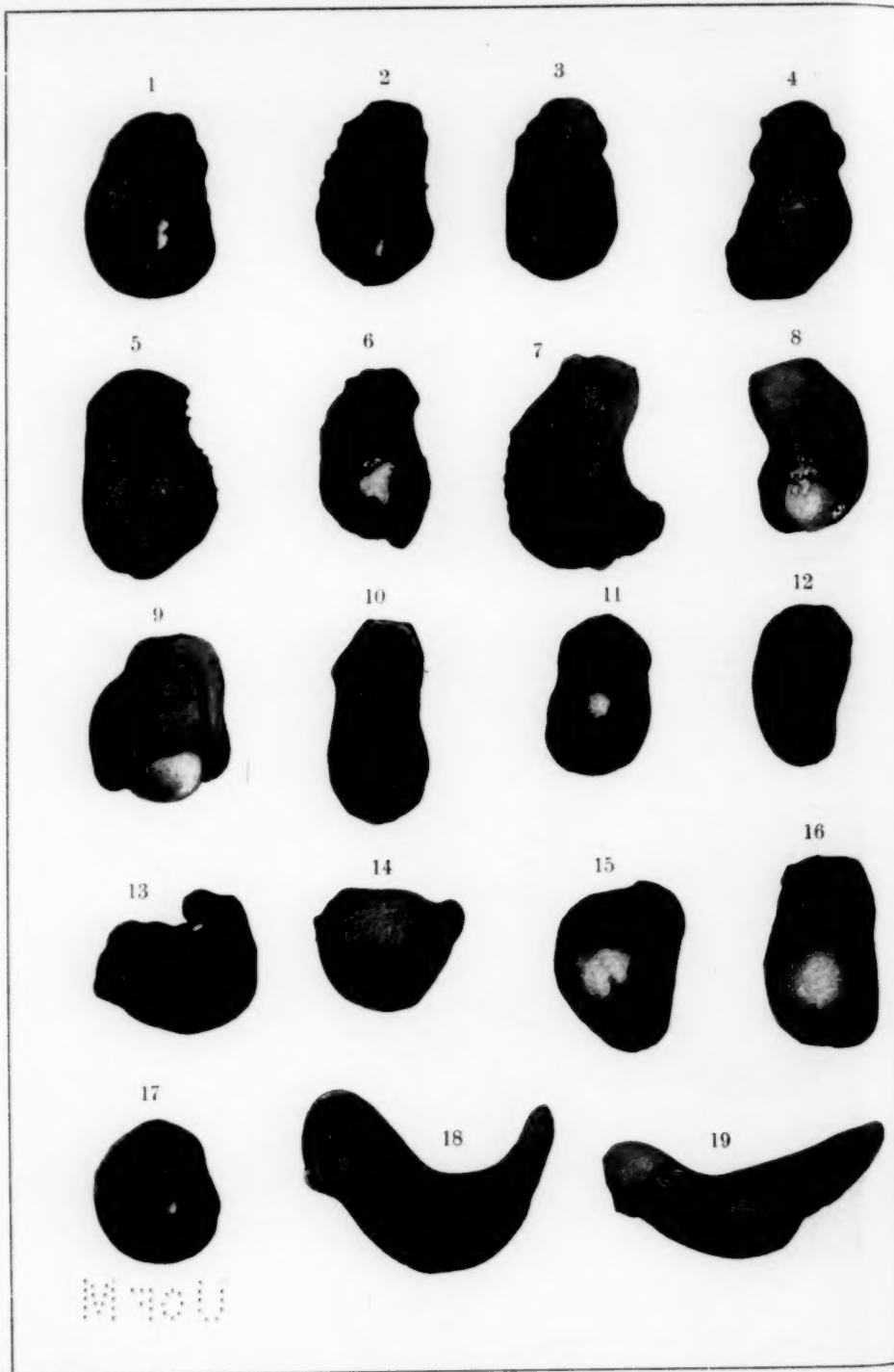
z. B. die schönen Untersuchungen von Nielson-Ehle über die durch mehrfache Gene bestimmten Komplikationen der Spaltungsgesetze. Auch der Dominanzbegriff dürfte heute schon in physiologischem Sinne in anderer Weise aufgefasst werden können, kommt ja aber für die zytobiologischen Grundfragen vorerst noch gar nicht in Betracht.

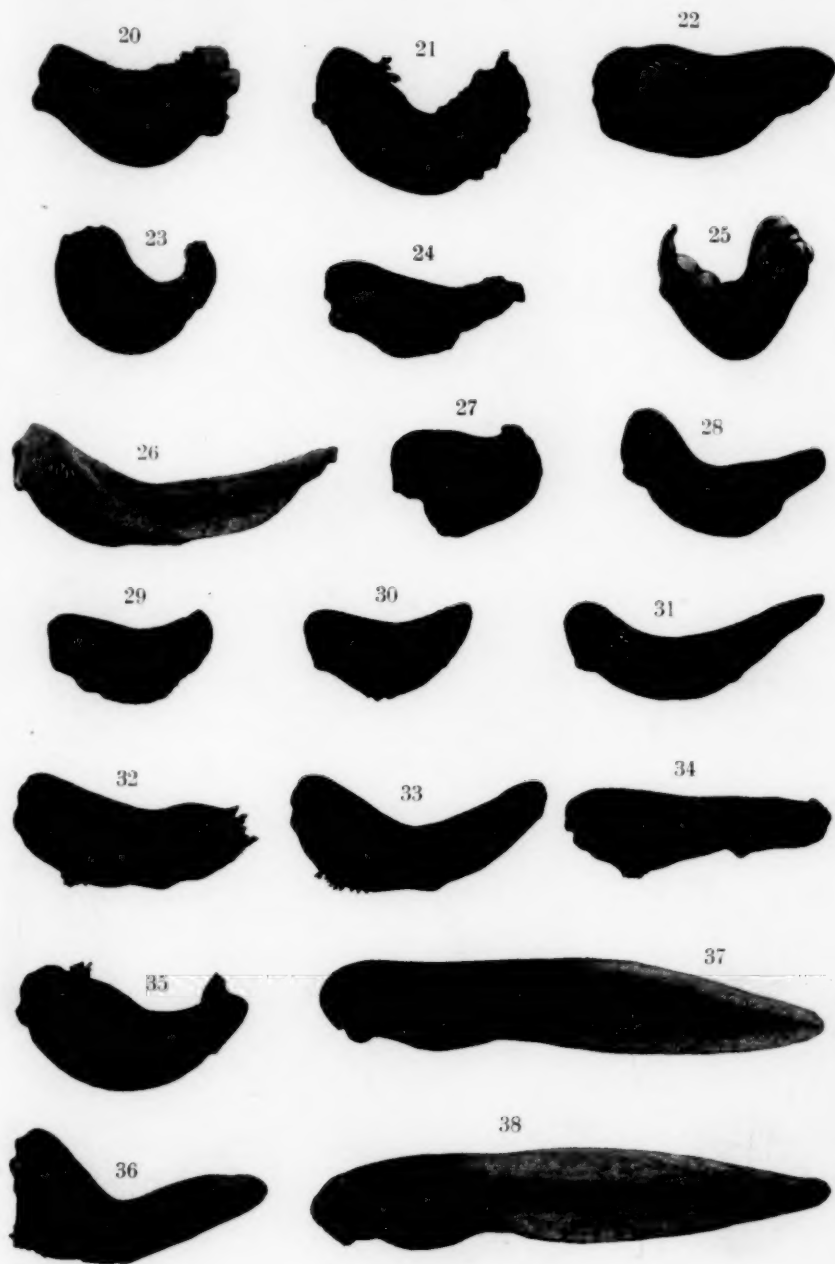
In sein eigentliches Gebiet kommt Haecker in dem letzten, V. Teile seiner Darstellung, der die neuen morphobiologischen Vererbungshypothesen zum Gegenstande hat. In mustergültiger Darstellung arbeitet er scharf im Sinne Boveris die Individualitätstheorie der Chromosomen heraus, um im Anschlusse hieran die Reduktionsprozesse, die Chromosomenhypothesen der Vererbung, der Geschlechtsbestimmung zu erörtern. Mit dem Versuche einer Kernplasmahypothese zur Erklärung der Mendelschen Erscheinungen schliesst Haecker sein Werk ab: einen Komplex von Arbeitshypothesen nennt er mit nüchterner Einsicht seinen Versuch, durch die Vorstellung, dass inäquale Zellenteilungen auch in den nicht germinativen Keimbahnteilen vorkommen und wirken, die „reduktionellen“ Hypothesen zu ergänzen. Mit musterhafter Vollständigkeit berücksichtigt Haecker die schon nahezu unübersehbare Literatur der zellulären Erbforschung.

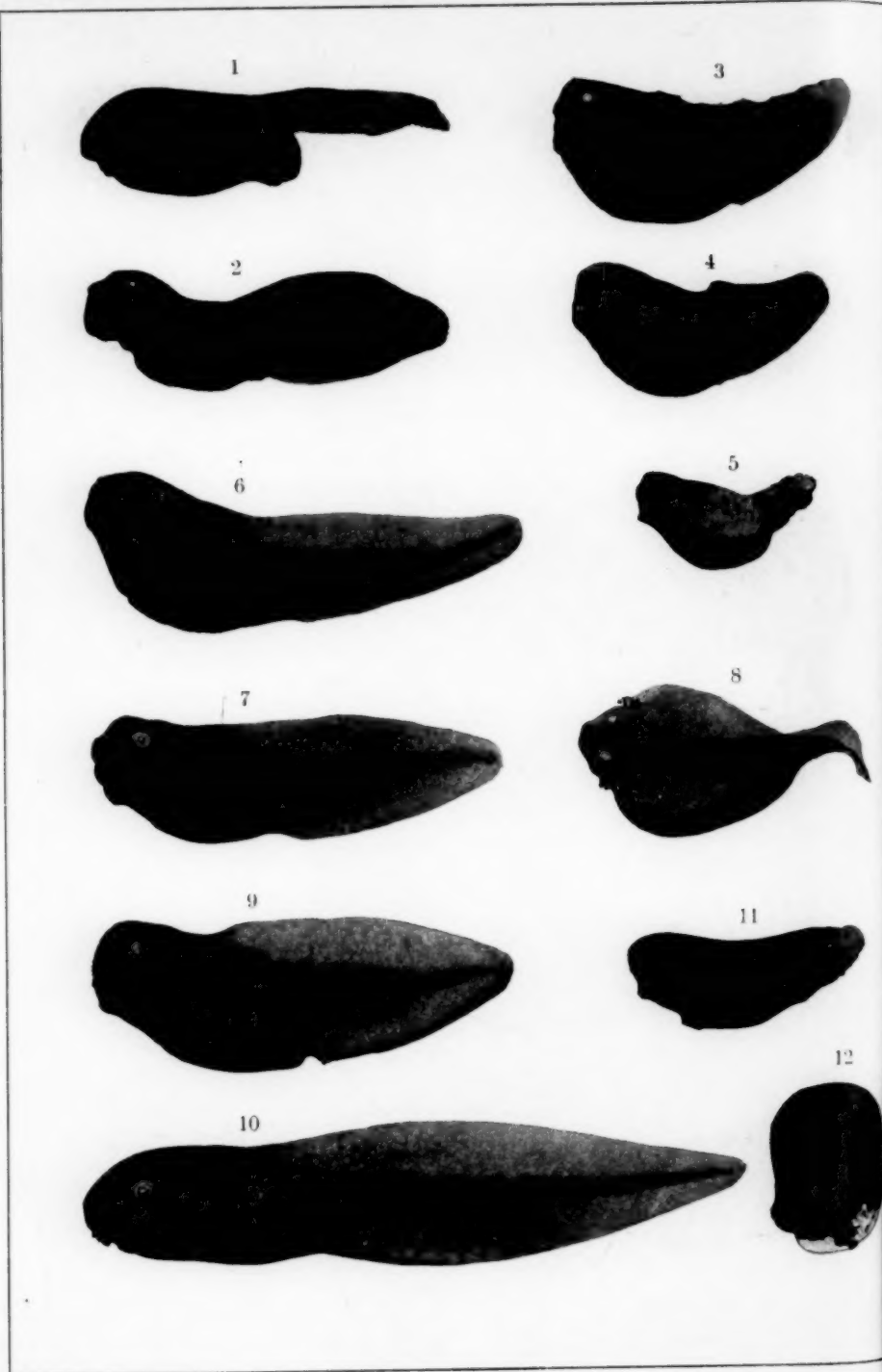
Beide Werke sind in ganz hervorragender Weise geeignet, die Orientierung und Einführung in den jüngsten Zweig der experimentellen Biologie, in die „Genetik“, zu fördern. Sie ergänzen einander in ausgezeichnete Weise, und niemand, der sich für die Fragen der Vererbungslehre interessiert, wird das eine wie das andere missen wollen. Bei dem Interesse, das diesen Fragen in weiten Kreisen entgegengebracht wird, werden sicherlich beide die weite Verbreitung finden, die sie verdienen.

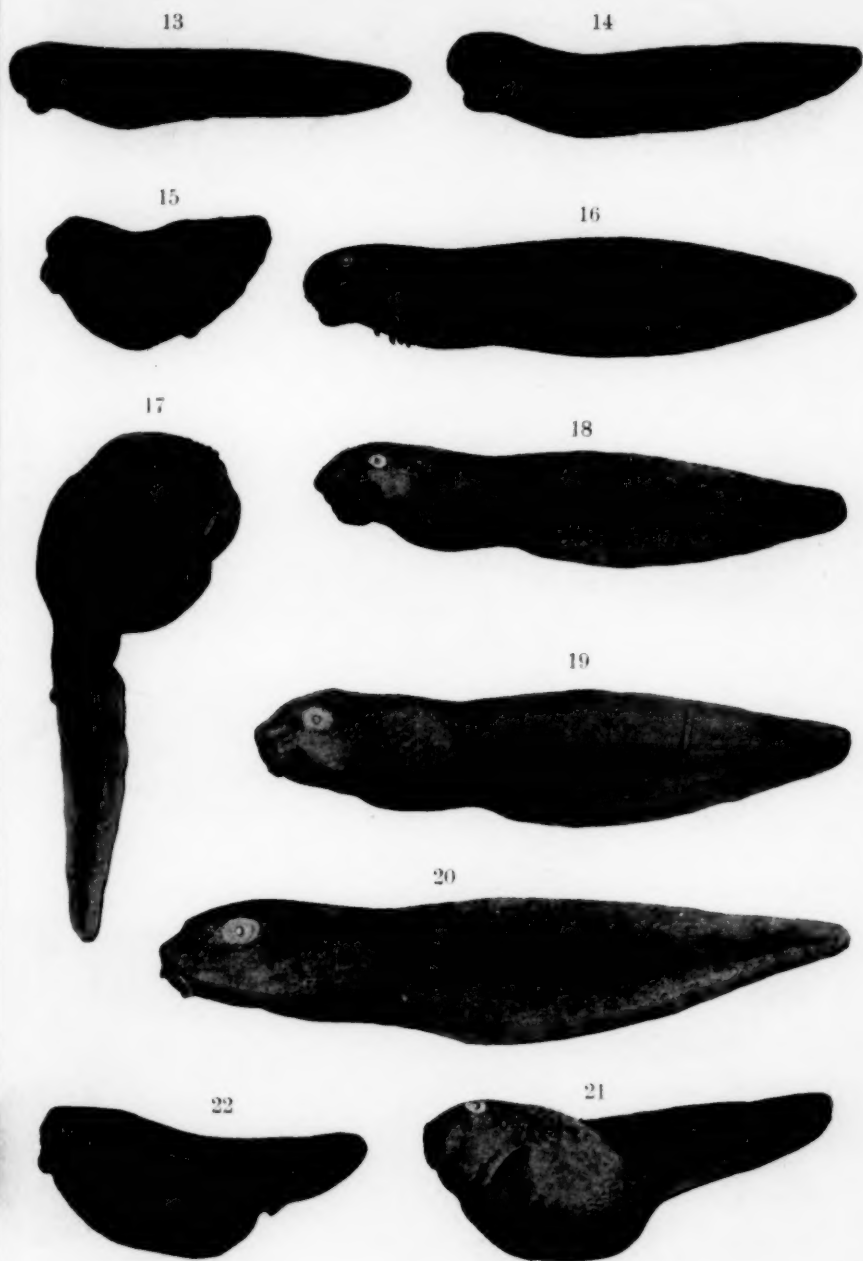
Poll, Berlin.

B



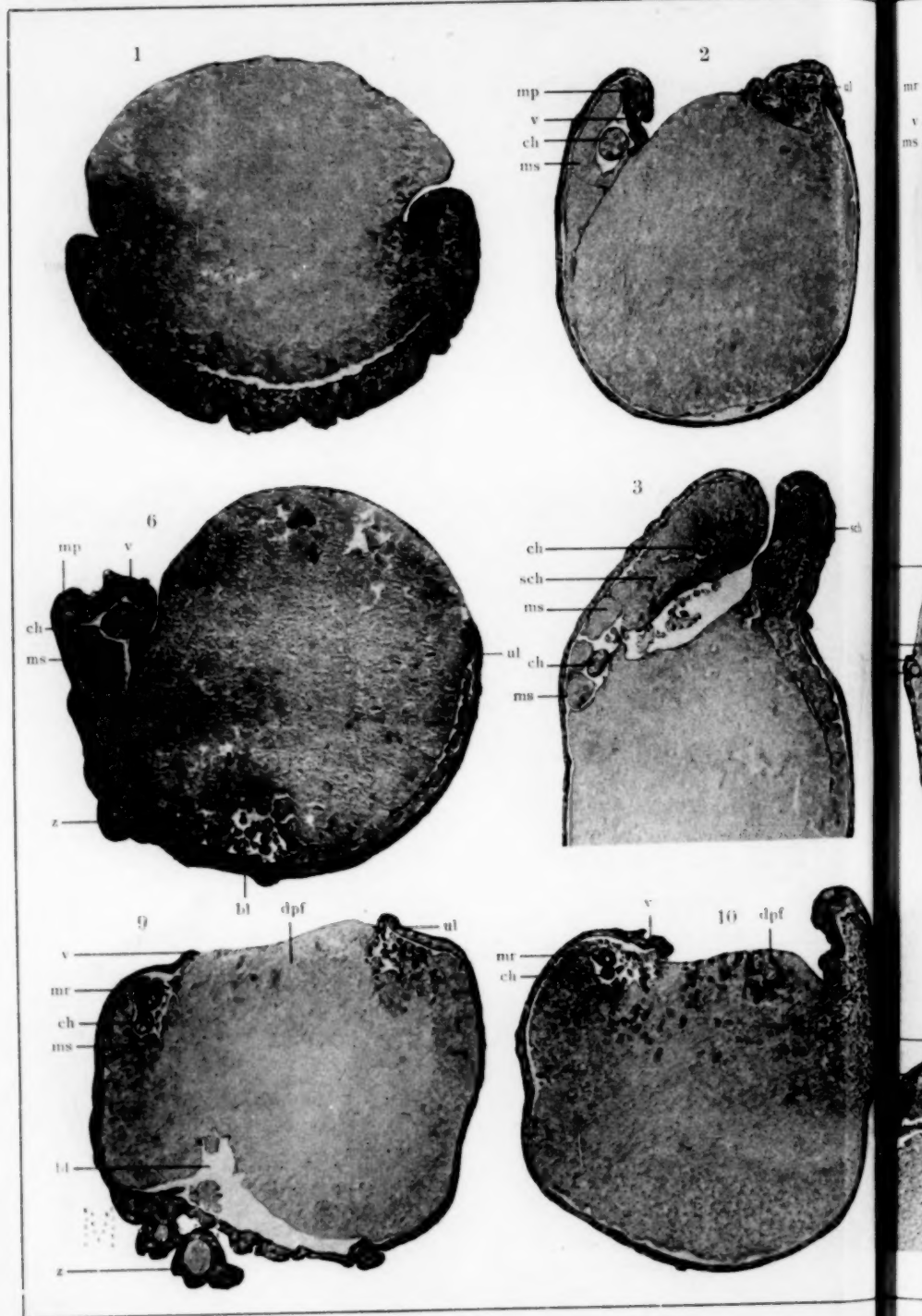


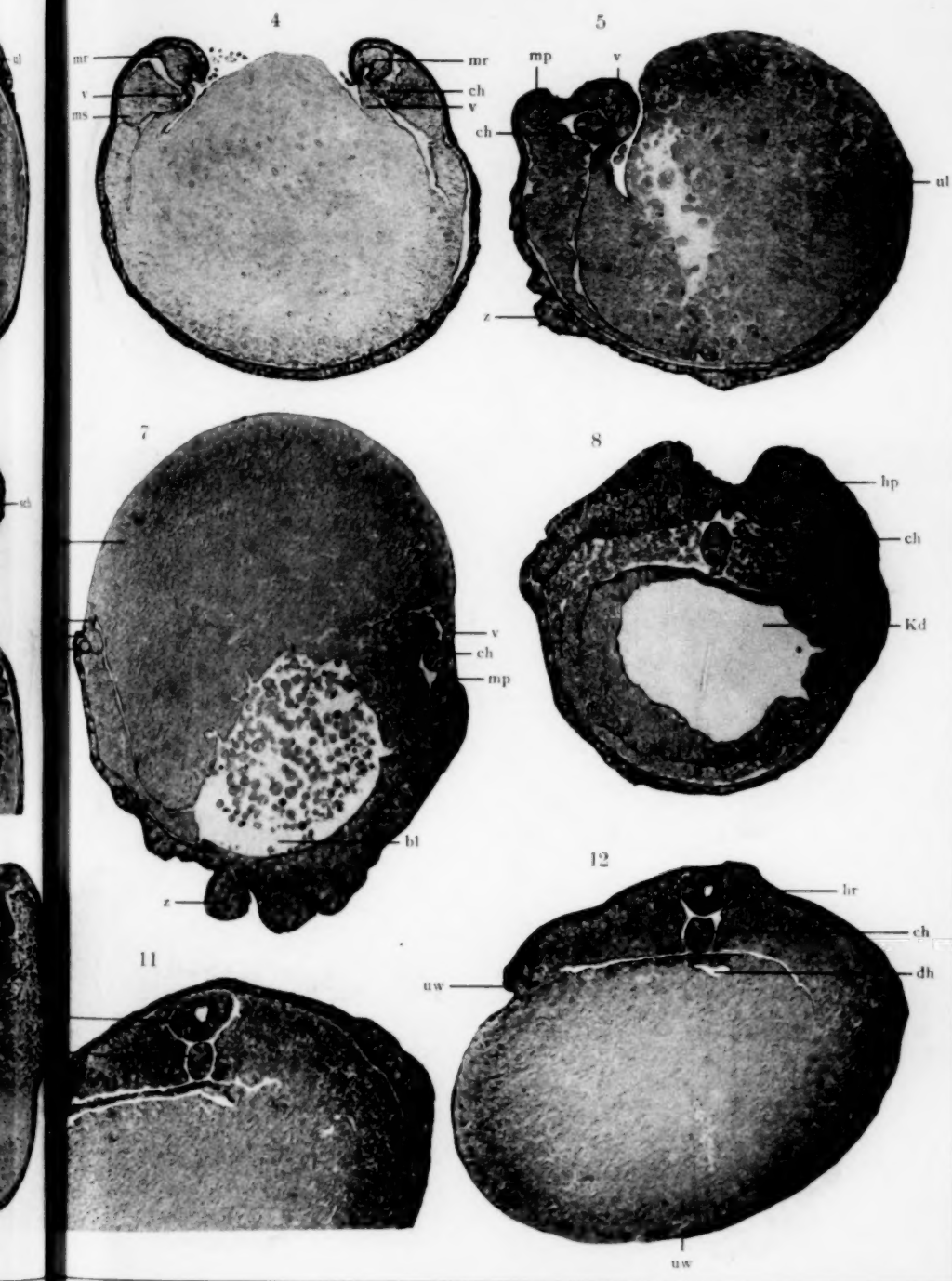


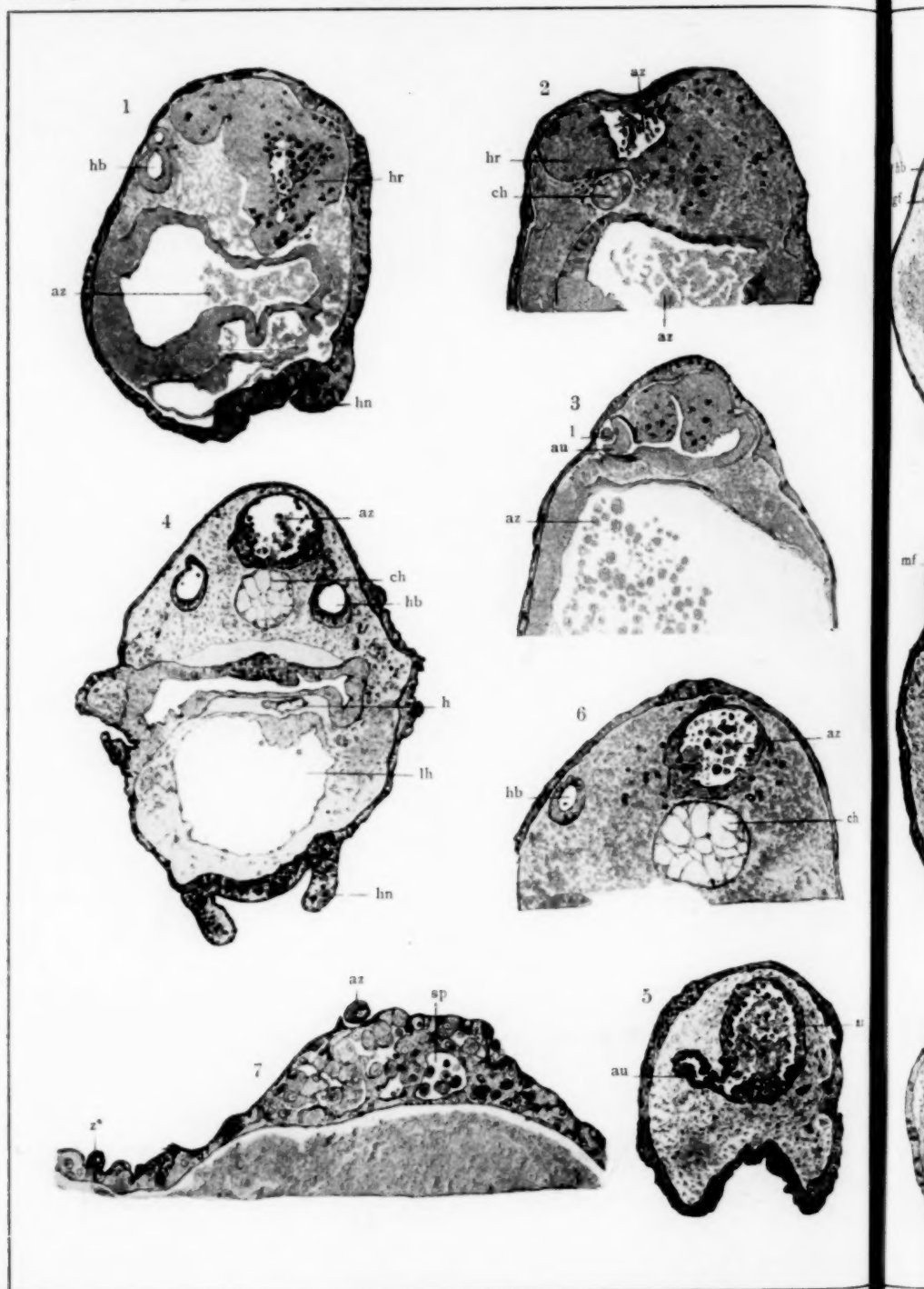


UofM

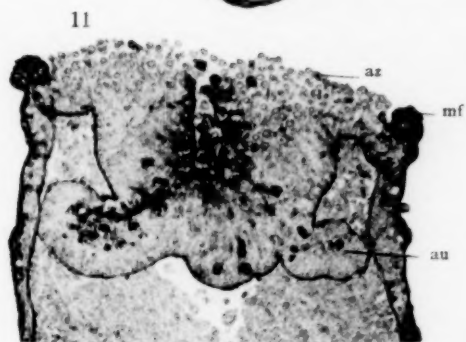
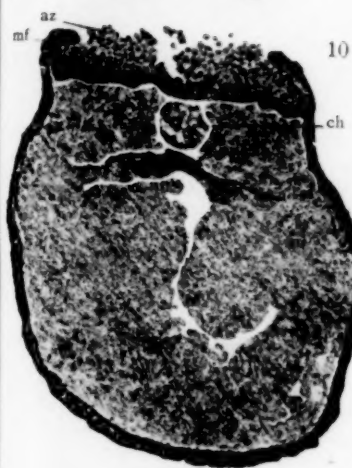
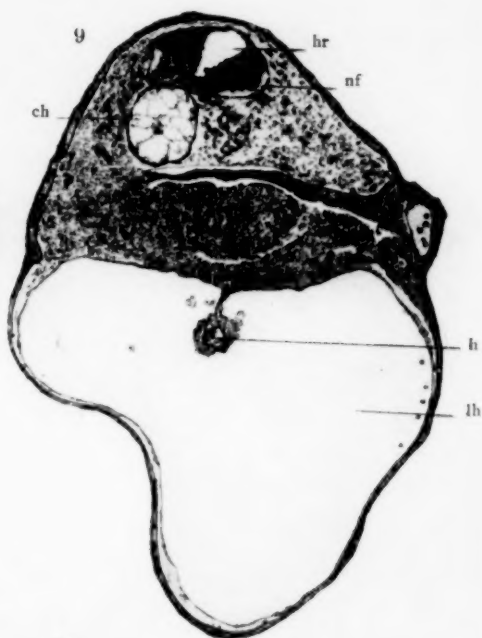
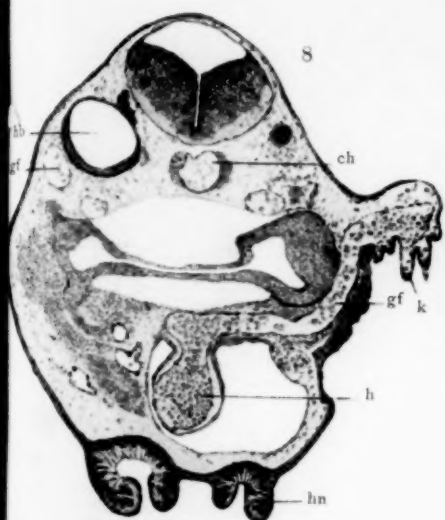


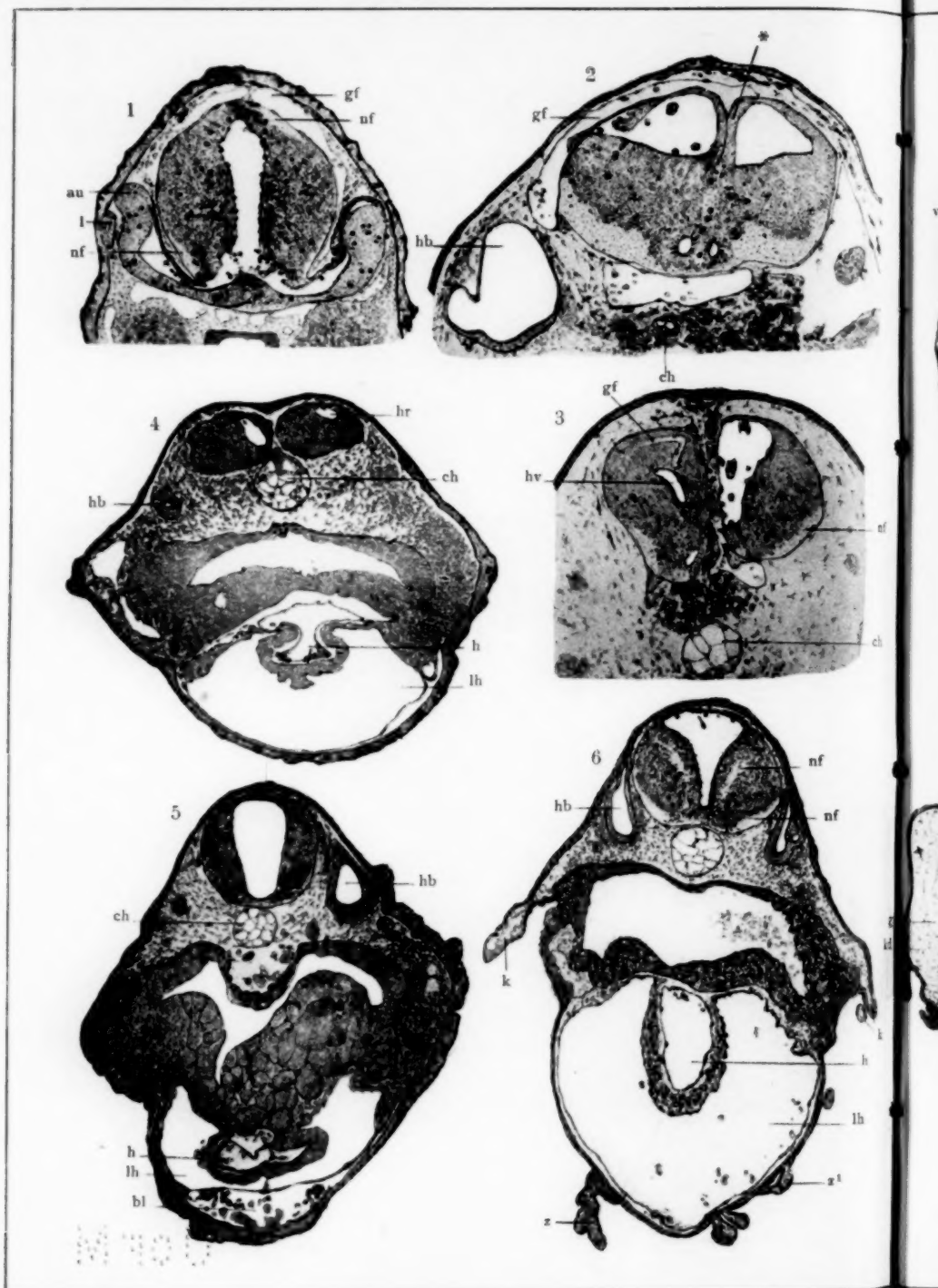




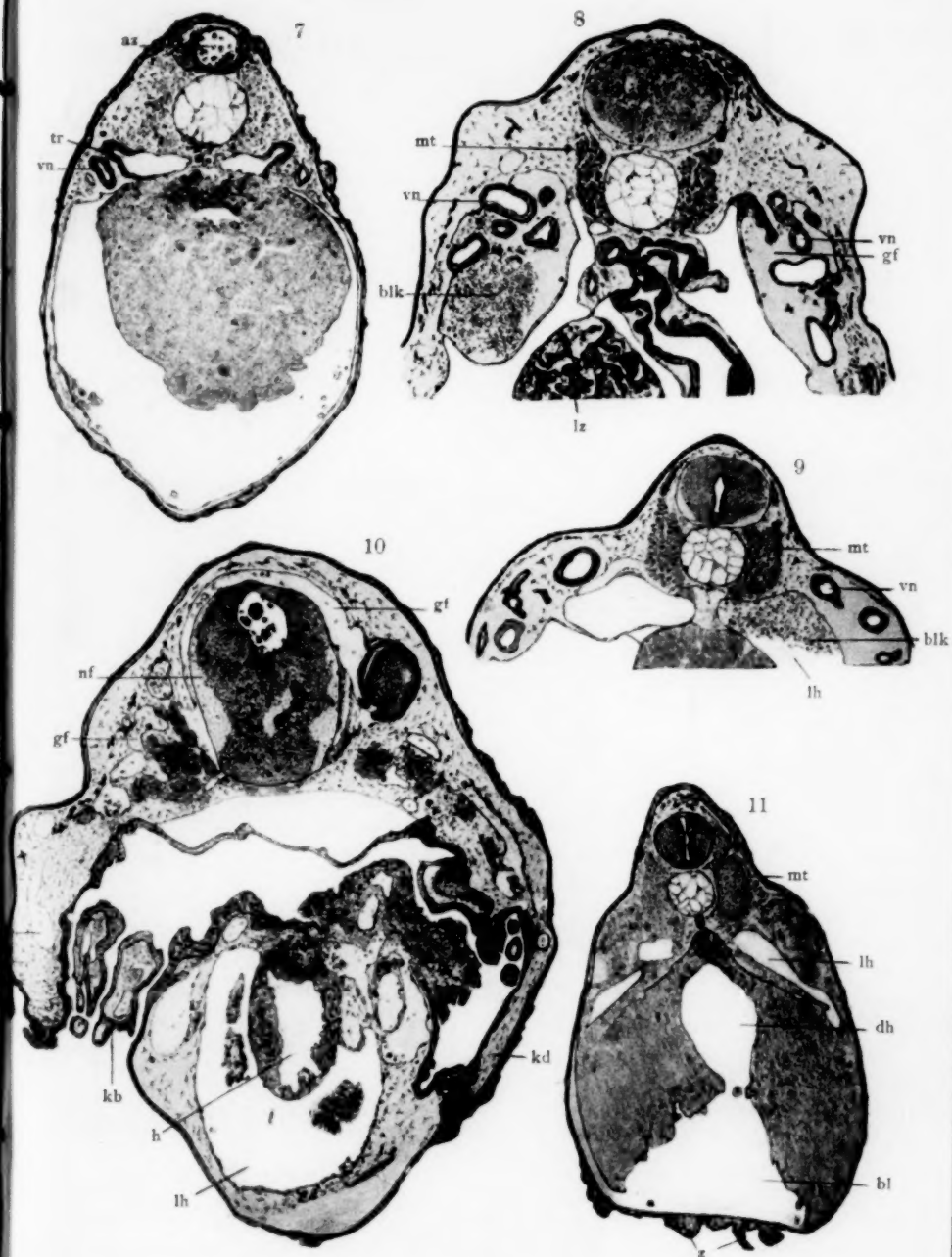


Hertwig fec.

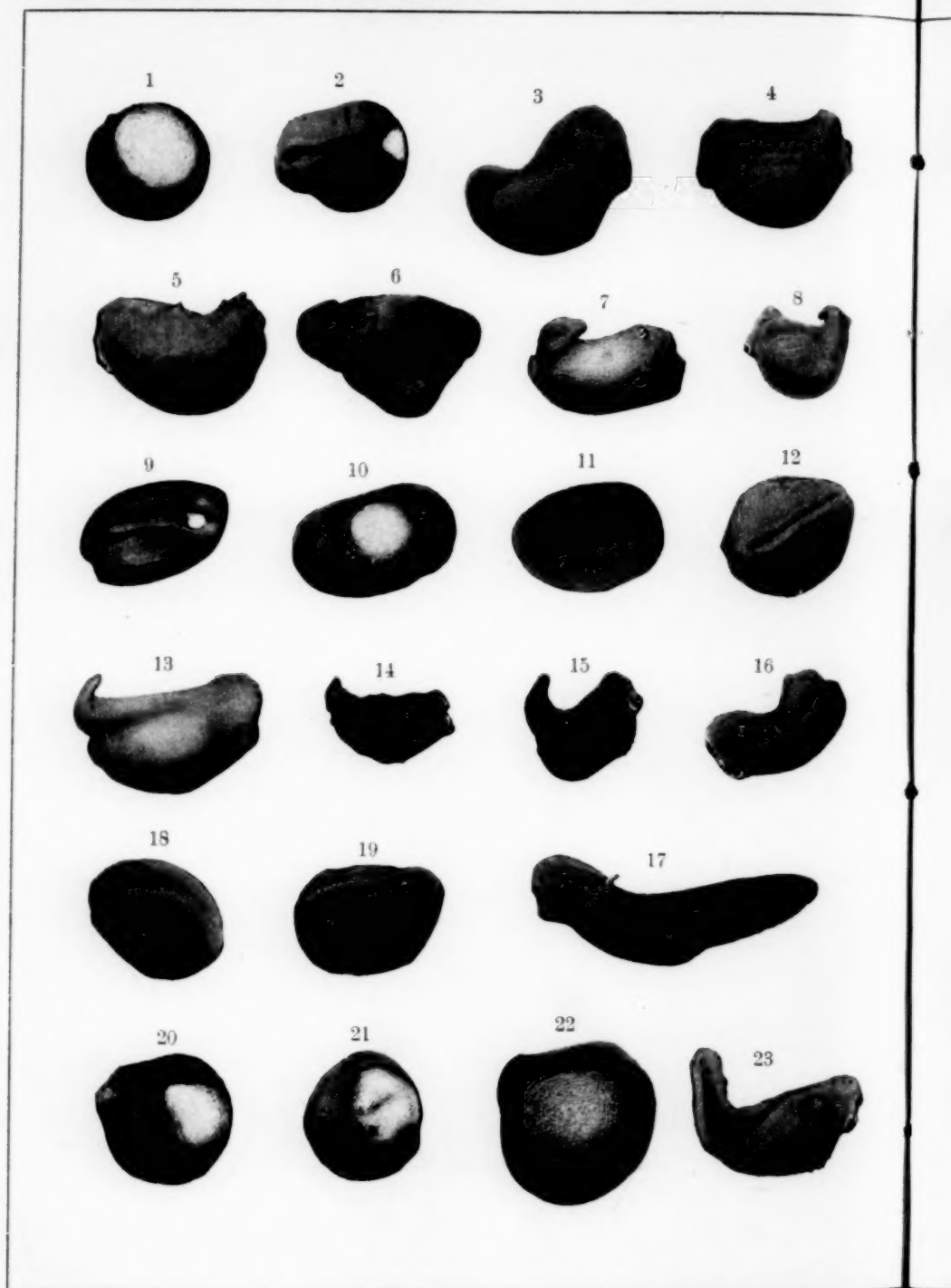


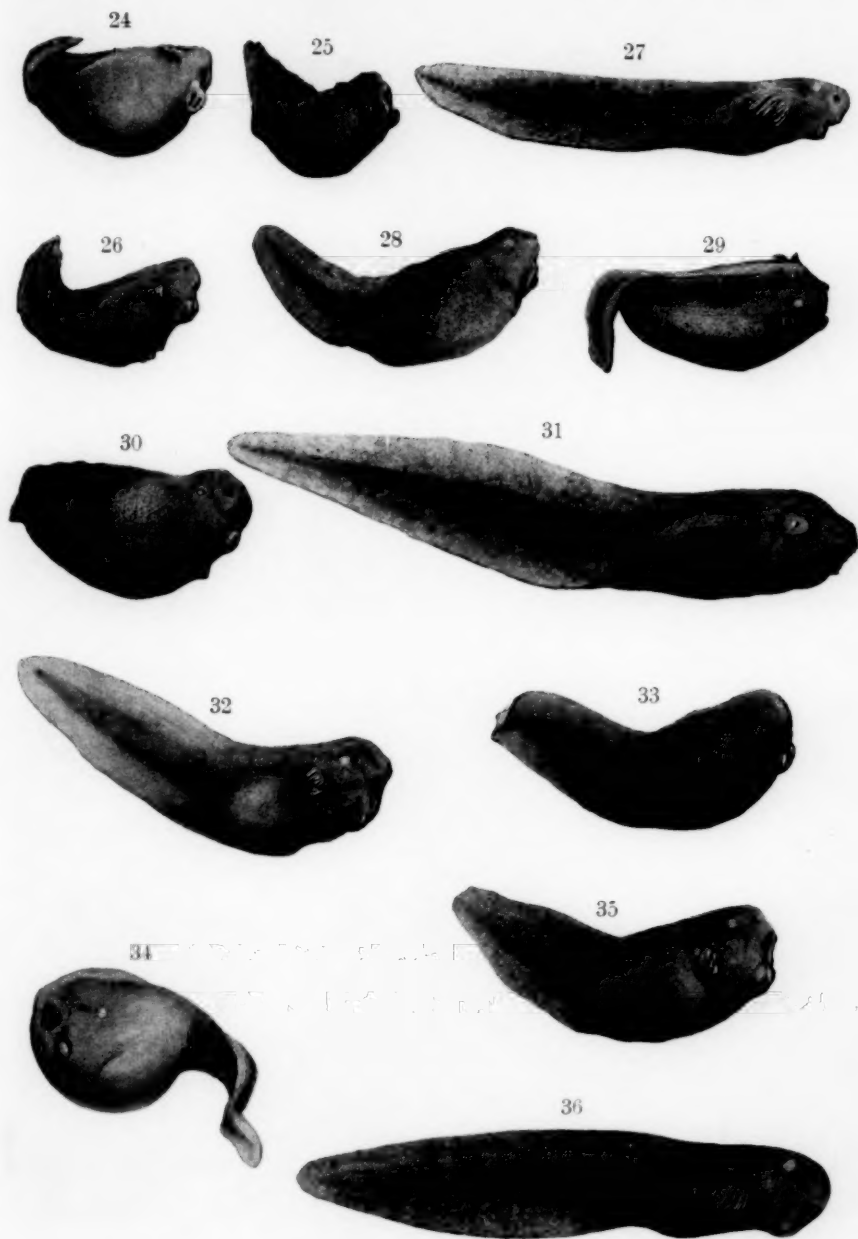




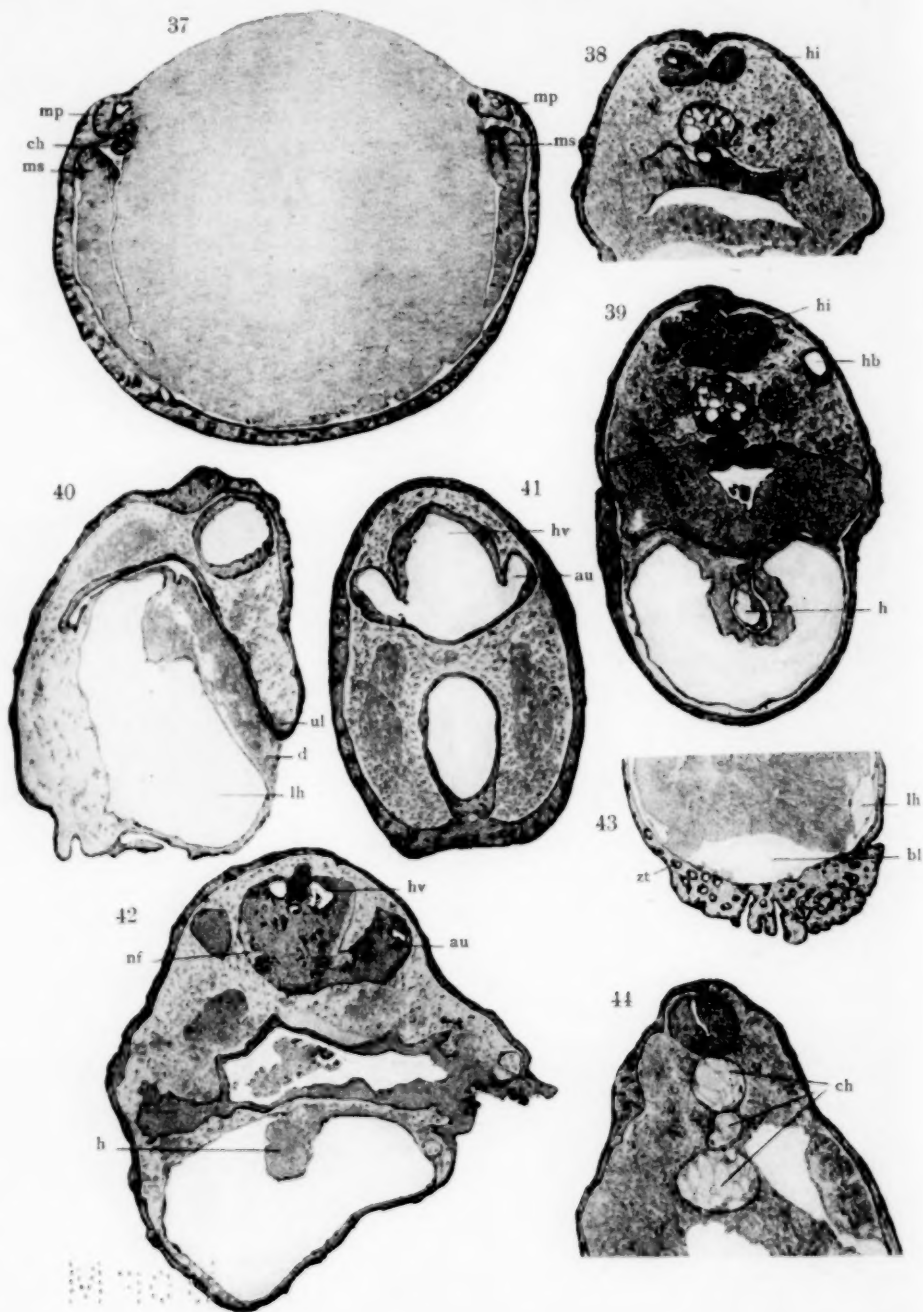




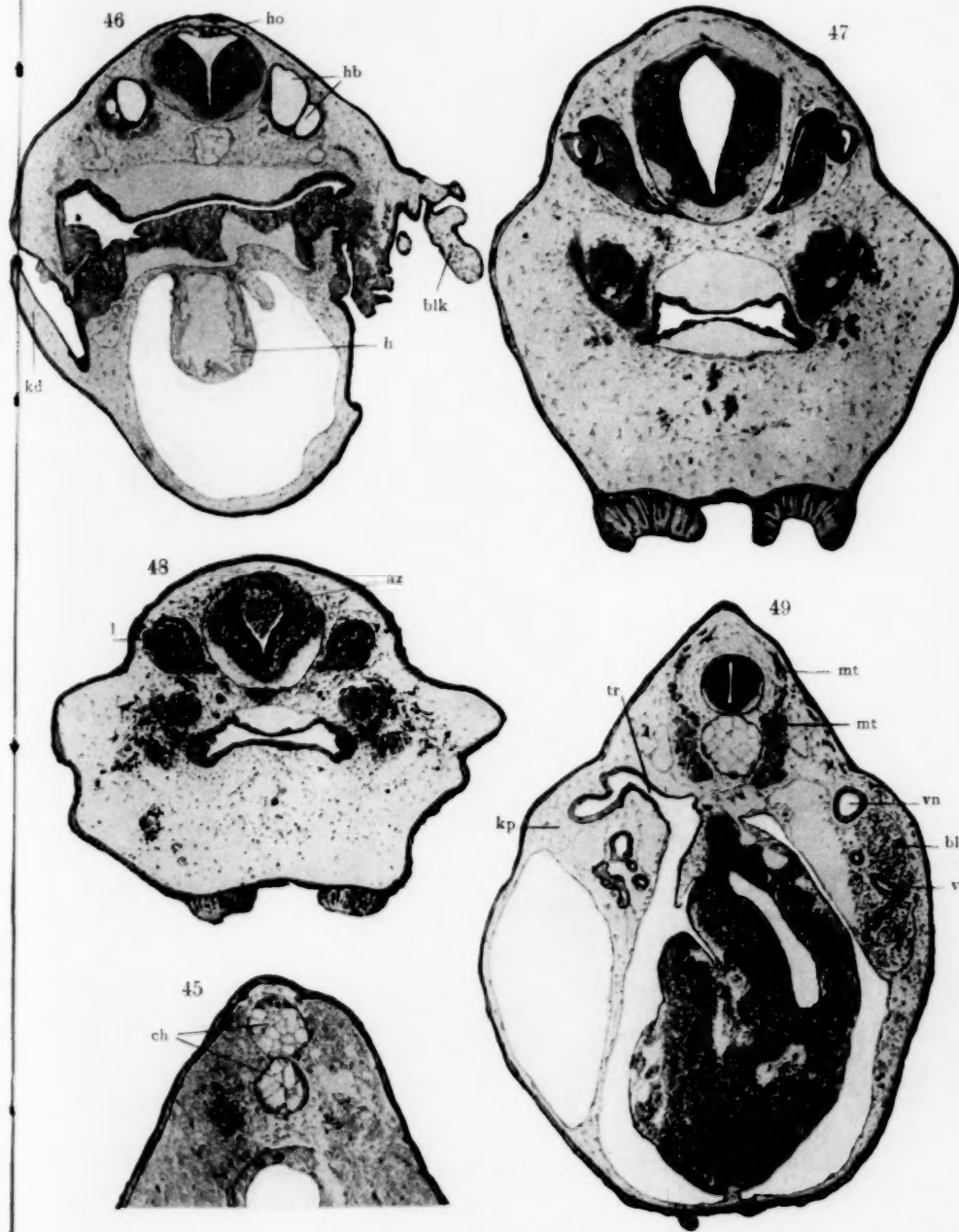




Uof M



Hertwig fec.







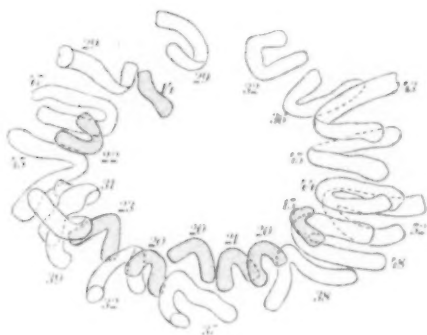




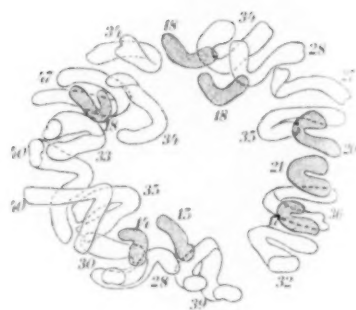
Gezeichnet von E. Schultz-Hencke und Poll.



1



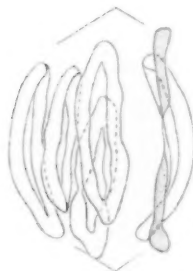
2



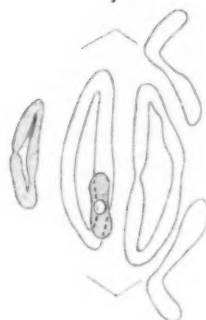
5<sup>a</sup>



6<sup>a</sup>



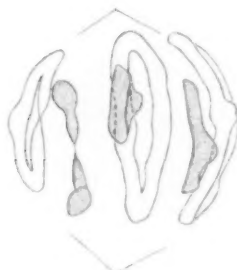
7<sup>a</sup>



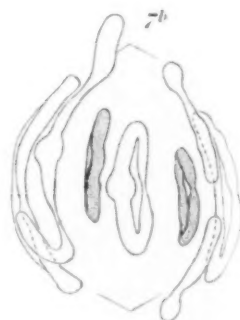
5<sup>b</sup>



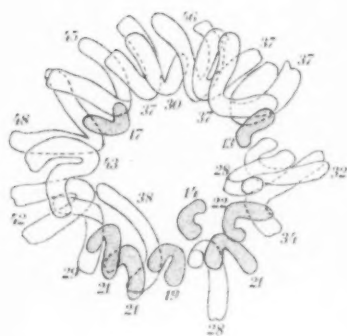
6<sup>b</sup>



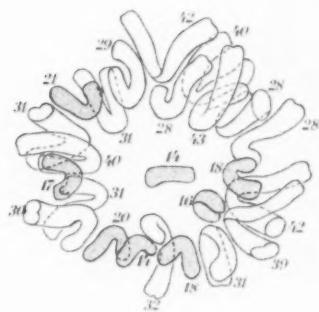
7<sup>b</sup>



3



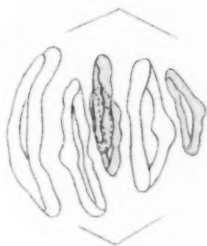
4



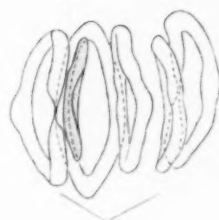
8<sup>a</sup>



9<sup>a</sup>



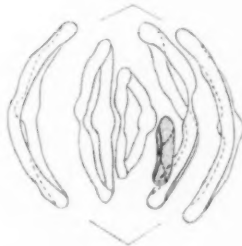
10<sup>a</sup>



8<sup>b</sup>



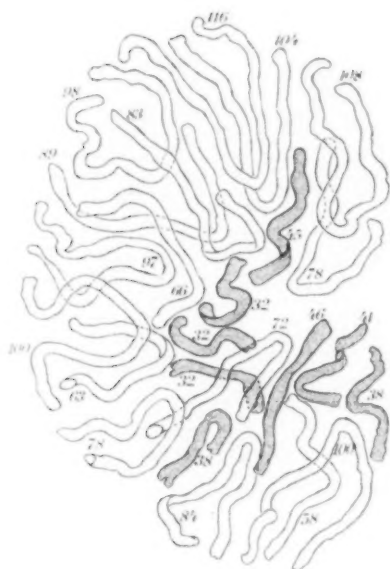
9<sup>b</sup>



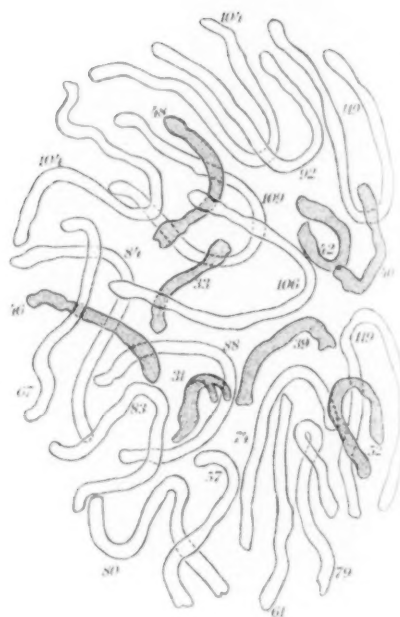
10<sup>b</sup>



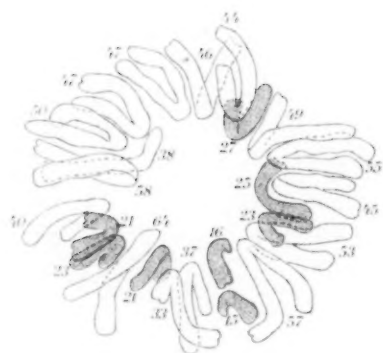
11



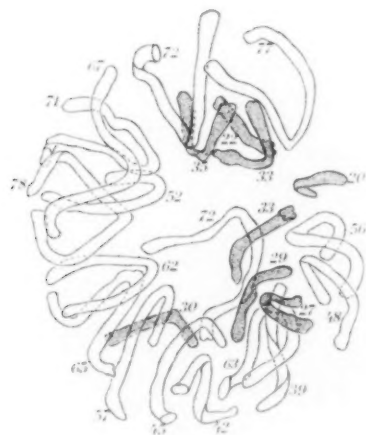
12



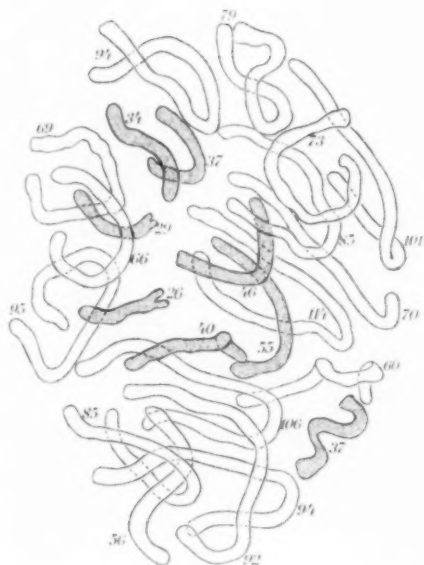
15



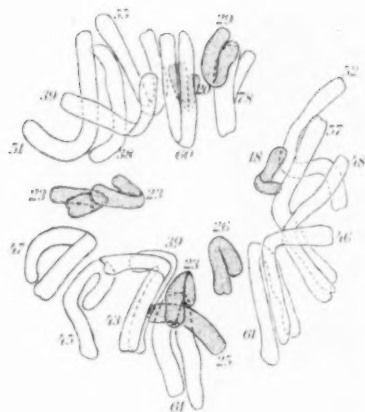
16



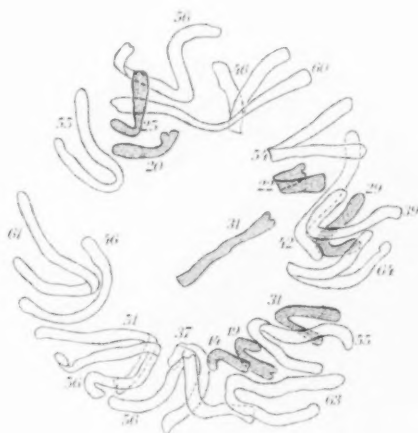
13



15



18



17

